

**Der Kobaltgehalt menschlicher Organe
und Körperflüssigkeiten unter physiologischen
Bedingungen und bei Erkrankungen**

von

Robine Peters

aus

Erlangen

1969

1970 № 45

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Der Kobaltgehalt menschlicher Organe und Körperflüssigkeiten unter physiologischen Bedingungen und bei Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Robine Peters
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1969

1. Einleitung

2. Die Bedeutung der Dankbarkeit

3. Die Wirkung der Dankbarkeit

4. Die Methode der Dankbarkeit

5. Die Vorteile der Dankbarkeit

6. Die Anwendung der Dankbarkeit

7. Die Ergebnisse der Dankbarkeit

8. Die Zusammenfassung

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit

9. Die Bedeutung der Dankbarkeit

10. Die Wirkung der Dankbarkeit

11. Die Methode der Dankbarkeit

12. Die Vorteile der Dankbarkeit

13. Die Anwendung der Dankbarkeit

14. Die Ergebnisse der Dankbarkeit

15. Die Zusammenfassung

16. Die Bedeutung der Dankbarkeit

17. Die Wirkung der Dankbarkeit

18. Die Methode der Dankbarkeit

19. Die Vorteile der Dankbarkeit

20. Die Anwendung der Dankbarkeit

21. Die Ergebnisse der Dankbarkeit

22. Die Zusammenfassung

23. Die Bedeutung der Dankbarkeit

24. Die Wirkung der Dankbarkeit

25. Die Methode der Dankbarkeit

26. Die Vorteile der Dankbarkeit

27. Die Anwendung der Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u>	5
II. <u>Vorkommen, Gewinnung und technische Darstellung von Kobalt</u>	7
1. Vorkommen	7
2. Gewinnung	8
3. Technische Darstellung	9
III. <u>Verwendung von Kobalt</u>	10
IV. <u>Vitamin B₁₂</u>	13
1. Funktion von Vitamin B ₁₂	14
2. Ausfallerscheinungen bei Mangel an Vitamin B ₁₂	14
3. Bedarf an Vitamin B ₁₂ und therapeutische Dosen	15
4. Vorkommen von Vitamin B ₁₂	16
5. Chemie des Vitamin B ₁₂	18
V. <u>Kobalt in Pflanze, Tier und Nahrung</u>	20
VI. <u>Kobaltnormalwerte beim Menschen</u>	31
A) Körperflüssigkeiten	31
1. Blut	31
2. Urin	42
3. Frauenmilch	43
B) Organe	44
VII. <u>Kobaltbilanz</u>	56
1. Resorption	56
2. Ausscheidung	57
a) nach peroraler Zufuhr	57
b) nach parenteraler Zufuhr	58
3. Verteilung	59

	<u>Seite</u>
VIII. <u>Veränderungen des Kobaltgehaltes</u>	
<u>bei Erkrankungen</u>	60
1. Anämie	60
2. Magenresektion	67
3. Leukose	69
4. Arteriosklerose	70
5. Sklerom	73
6. Typhöse und paratyphöse Darm- erkrankungen	76
7. Nierenerkrankungen	79
8. Tumoren	80
9. Störungen des Menstruations- zyklus	86
10. Erkrankungen der Schilddrüse	88
11. Schwangerschaftstoxikose	90
12. Bronchiopneumonie	92
IX. <u>Kobaltmangelsyndrom</u>	94
X. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	98
XI. <u>Literaturverzeichnis</u>	

I. E i n l e i t u n g

Kobaltverbindungen als Farbstoffe waren den Kulturen der alten Babylonier, Ägypter, Griechen und Römer bereits vertraut; man kennt blaufärbte Gläser. Seit dem Ende der Antike jedoch bis ins Mittelalter hinein war nicht nur die Kenntnis der Verwendung des Kobalts verlorengegangen, sondern auch der alte Name dieses Metalls geriet in Vergessenheit. Kobalt ist ein Wort deutschen Ursprungs, das zu Cobaltum latinisiert worden ist und dadurch in allen europäischen Sprachen ähnlich lautet. Es meint den Namen des Kobolds und ist eigentlich ein Schimpfwort. Die mittelalterlichen Bergleute des Erzgebirges, wo sich die ersten in Europa ausgebeuteten Lager fanden, fühlten sich von bösen Berggeistern, den Kobolden, genarrt und betrogen, wenn sie auf Kobaltmineralien gestoßen waren. Diese sehen nämlich so aus, als ob sie Kupfer, Silber, Zinn oder andere wertvolle Mineralien enthielten. Der Fund erschien den Bergleuten wertlos, denn mit den damaligen Verhüttungsmethoden konnte aus diesen vielversprechend aussehenden Erzen keines der sieben damals bekannten und brauchbaren Metalle wie Gold, Silber, Kupfer, Eisen, Zinn, Blei und Quecksilber gewonnen werden.

Die Kunst der Kobaltglasbereitung wurde erst im 16. Jahrhundert von neuem von dem sächsischen Glasmacher Christoph Schürer erfunden. Dieser verkaufte sein Geheimnis an England, wo die ersten Kobaltmühlen entstanden, die ihren ganzen Bedarf an Kobalterzen aus Sachsen bezogen und später eingingen, als Kurfürst Johann I. die Ausfuhr dieser Mineralien verbot. Er begründete in Schneeberg in Sachsen die ersten noch heute bestehenden

Blaufarbenwerke. Nach einer Darstellung von B r u c h m ü l l e r (1897) aber soll ein Franke, Peter W e i d e n h a m m e r, schon 1520 in Schneeberg blaue Farben hergestellt haben. Nach anderen Angaben begann die Fabrikation des Kobaltglases erst im Jahr 1541. Im Laufe der folgenden Jahrzehnte errichtete man im Erzgebirge noch weitere Schmelzöfen und Farbmühlen, aus welchen die heute noch bestehenden Werke in Weidenpfannenstiel und in Oberschlema hervorgingen.

Auch außerhalb des Erzgebirges wurden später Kobaltvorkommen von kleinerer Größe findig gemacht, so in den Eisenerzen des Siegerlandes und in den Kupferschieferlagern bei Richelsdorf, in Schweina und anderen mitteldeutschen Orten, weiterhin bei Wittichen im Schwarzwald und in Querbach in Schlesien; sie genügten damals, um Deutschland eine beherrschende Stellung auf dem Kobaltmarkt zu sichern. Nürnberger und holländische Kaufleute verbreiteten die sehr geschätzten, schönen blauen Kobaltgläser weithin; als Tafelglas fand es besonders in Kirchenfenstern vielfache Verwendung. Der Blüte des kobaltgefärbten Glases setzte sowohl die Erfindung des künstlichen Ultramarins (1828) als auch die Entdeckung reicherer Fundstätten in Kanada (1903) ein Ende.

Bemerkenswert ist übrigens der Umstand, daß die Ursache der Blaufärbung nicht dem Kobalt zugeschrieben wurde, sondern anderen in den Kobaltlagern noch mitvorkommenden Stoffen, zum Beispiel von M a t t h e s i u s (1587) dem Wismut und von anderen dem Arsen sowie Eisenerzen. Erst der Chemiker B r a n d t bewies 1735, daß die blaufärbende Wirkung ausschließlich dem Kobalt zukommt, das er als ein Metall erkannte und dessen Reindarstellung ihm 1742 erstmals gelang.

II. V o r k o m m e n, G e w i n n u n g u n d t e c h n i s c h e D a r s t e l l u n g v o n K o b a l t

1. V o r k o m m e n

Kobalt gehört zu den seltener vorkommenden Metallen und tritt fast immer in Begleitung von Nickel auf; es ist jedoch ungefähr viermal seltener als Nickel. An der obersten, 16 km dicken Erdkruste beträgt sein Anteil nur 0,0037 %. Man nimmt aber an, daß es im Erdkern reichlicher vorhanden ist, weil es im Meteoreisen ziemlich häufig vorkommt (0,5 - 2,5 %). Die Kobaltreserven der Erdkruste (2-3 Millionen Tonnen) dürften noch etwa 100 Jahre reichen.

Die ältesten ausgebeuteten Lagerstätten finden sich - wie schon erwähnt - in Mitteleuropa (Sachsen, Harz, Schwarzwald) und sie waren bis zur Entdeckung der kanadischen Kobaltlager 1903 (Cobalt City in Ontario 1903) führend. Sodann förderte Kanada das meiste Kobalt und seit 1925 der Kongo, wo das Katangagebiet schon 1950 60 % der Weltkobalterzeugung lieferte. Größere Kobaltlagerstätten gibt es außerdem in Neukaledonien, Indien und Marokko; weniger ergiebige Lager in Schweden, Norwegen, USA und Nordrhodesien. 1960 erreichte die Produktion des Metalls bereits 15 000 Tonnen; Nationalökonomien schätzen, daß sie bis 1970 verdoppelt wird. Die USA verbrauchen ca. 42 % der Weltproduktion.

Kobalt ist ein metallisches Element mit dem chemischen Zeichen Co und der Ordnungszahl 27; das Atomgewicht beträgt 58,9332. Es gehört zur VIII. Nebengruppe

des Periodensystems und man rechnet es wegen seiner nahen Verwandtschaft mit Eisen und Nickel zu den Metallen der Eisengruppe. Das reine Kobalt zeigt wie Nickel und Eisen einen starken Metallglanz; es ist härter und fester als Stahl sowie außerordentlich zäh. Außerdem teilt es mit Eisen und Nickel die Eigenschaft magnetisch zu sein, wie es auch selbst zum Magneten werden kann. Kobalt liegt meist II- und IIIwertig, selten IVwertig vor, vielleicht auch Iwertig.

2. Gewinnung

Folgende Kobaltmineralien finden sich als Ausgangsstoffe der Kobaltgewinnung und seiner technischen Verwertung: Kupfer-Kobalt-Erze, welche hauptsächlich im Katangagebiet des Kongo vorkommen; arsenhaltige Kobalterze, wie sie vorwiegend in Kanada und Marokko als Kobaltglanz = Co As S , auch Glanzkobalt oder Kobaltin genannt, gefunden werden; ebendort auch arsenhaltige Zwischenprodukte, als Speisen bezeichnet, wie Speiskobalt = Co As_2 , das auch den Namen Smaltin führt; ferner Nickel-Kupfer-Kobalt-Erze als Kobaltnickelkies oder Linneit; dann manganhaltige Kobalterze als Erdkobalt = $(\text{Co Mn}) \text{O}$ oder Asbolan und schließlich kobalthaltige Schwefelkies-Abbrände.

Nach U l l m a n n (1957) ist die hüttenmännische Gewinnung für jede dieser Gruppen vollkommen verschieden. Die Verarbeitung aller Erze besteht jedoch immer in einer Kombination von Aufbereitung, Schmelzverfahren und nassen Verfahren.

Für die Verhüttung ist von Bedeutung, daß bisher an keiner Stelle der Erde Kobalterze in solcher Menge angereichert gefunden wurden, daß sich ein alleiniger Abbau lohnen würde; sie werden daher immer zusammen mit anderen Erzen abgebaut. Die Hauptmenge des Kobalts fällt noch immer als Nebenprodukt beim Kupferbergbau an.

3. T e c h n i s c h e D a r s t e l l u n g

Die technische Kobaltdarstellung ist schwierig und umständlich. Nach R ö m p p (1966) wird das Kobalt ähnlich wie bei dem Kupfergewinnungsverfahren allmählich angereichert, dann nach dem Abrösten in Salzsäure gelöst und mit Kalkmilch und Chlorkalk behandelt, wobei unter Einhaltung bestimmter Bedingungen das Kobalt für sich als $\text{Co}(\text{OH})_3$ bzw. CoO_3 ausfällt. In den USA ist man zur Zeit dabei, Großanlagen (z.B. bei Salt Lake City, Utah und Frederickstown, Miss.) zur Gewinnung von Kobalt, Nickel und Kupfer auf chemischem Weg zu erstellen. Hierbei gewinnt man zunächst Konzentrate der betreffenden Erze in üblicher Weise und läßt diese dann im Autoklaven mit Wasser und einer Säure (oder mit Ammoniak) reagieren. Aus der so entstehenden Lösung fällt man die einzelnen Metalle (Kobalt, Nickel, Kupfer) durch geeignete, meist zurückgewinnbare Reagenzien in Pulverform aus.

Das chemische Verfahren soll eine circa 40 %ige Steigerung der Weltproduktion an Kobalt ermöglichen.

III. Verwendung von Kobalt

In früheren Zeiten gelangte Kobalt nur als Kobaltfarbe zur Anwendung (Kobaltglas oder auch Smalte - von dem Wort schmelzen - Eschel, Streublau, Kobaltblau oder Azurblau). Es handelt sich dabei um ein Kaliumkobalt-silikat, das sich eben durch seine prachtvolle blaue Farbe auszeichnet.

Verschiedene weitere anorganische Kobaltverbindungen finden auch heute noch bei der Herstellung von Maler- und Künstlerfarben und in der Email-, Keramik- und Porzellanindustrie Verwendung. Als Beispiele seien aufgeführt:

Kobaltchlorid in der Keramik und als Laborchemikalie,, Kobaltkarbonat und Kobaltphosphat in der Silikattechnik, hauptsächlich für die Emailherstellung sowie als Pigment und Glasurfarbe in der Keramik. Kobaltaluminat, Thenards-Blau, Kobaltstannat, Kobaltgrün, das auch Zoe-lin heißt, sowie Rinmanns-Grün oder Türkisgrün dienen als Künstlerfarben und werden in der Porzellanindustrie verwendet. Kobaltrot bzw. Kobaltviolett, das sich durch Glühen von Kobaltarsenat oder Kobaltphosphat gewinnen läßt und als Pigmentfarbstoff wie Kobaltammonsulfat als Lithoponzusatz benützt wird. Einige andere Kobaltverbindungen haben besonders als Trockenbeschleuniger eine Bedeutung, Kobaltsulfat als Trockenmittel für Farben und Linoleum. Außerdem wird es in der Galvanotechnik und als Zusatz zu alkalischen Akkumulatoren gebraucht. Ölsäure und harzsaure Kobaltsalze, z.B. Kobaltoleat, Kobaltresinat, Kobaltnaphtenat sowie Kobaltazetat werden ebenfalls als Sikkative in Ölfarben und Lacken verwendet.

Kobalt ist in unserer Zeit auch von erheblicher wirtschaftlicher und sogar von strategischer Bedeutung. Die Festigkeit und Elastizität von Stahl wird nämlich durch Zusatz von ansteigenden Mengen von Kobalt vermehrt, weshalb Kobalt zur Erzeugung von Edelstählen dient, wie für Magnetstahl und Schnellarbeitsstählen, auch als Stellite bekannt, die wegen ihrer großen Härte und Unangreifbarkeit zur Herstellung von medizinischen Instrumenten, die sterilisiert werden, benützt werden. Eine Kobalt-Chrom-Legierung mit 60 %igem Kobalt ist ein Ersatz für Nickel-Chrom als Widerstandsmaterial für elektrische Öfen. Sie besitzt einen höheren Schmelzpunkt und wird bei hohen Temperaturen weniger stark oxydiert; allerdings ist sie aber auch viel teurer als die Nickel-Chrom-Legierung. Aluminium-Kobalt-Legierungen mit 12 %igem Kobalt besitzen eine um 85 % höhere Zugfestigkeit und um 100 % höhere Härte als reines Aluminium, außerdem sind sie widerstandsfähiger gegen Alkalien und organische Säuren, so daß sie zur Herstellung von Kochgeschirren usw. vorgeschlagen worden sind. In der Zahnheilkunde werden Teilprothesen und Implantatteile aus Kobalt-Chrom-Legierungen gemacht. Kobalt wird gebraucht zur Herstellung von Metallüberzügen, bei der Vergoldung, bei der Legierung von Zinn und Zink zum Schutz des Eisens, sowie zum Färben und Glänzendmachen des Aluminiums. Weiterhin findet Kobalt Verwendung zur Herstellung von Dauermagneten, von Mischkatalysatoren wie bei der Benzinsynthese nach dem Fischer-Tropsch-Verfahren, von elektronischen Anlagen und Fernsehgeräten. Mehr und mehr wird Kobalt von der Luftfahrtindustrie, ebenso von der Petroleumindustrie sowie auch von der Autoindustrie zur Verringerung der Verunreinigung der Luft durch die Auspuffgase verwendet.

Hinsichtlich der Berufskrankheiten ist es auch wichtig zu wissen, daß sich Kobaltspuren im Zement und in Detergentien nachweisen lassen und daß das Kobaltchlorid in einigen Klebstoffmischungen für Fliegenfängerpapier und als Haarfärbemittel in Anwendung kommt.

Organische Kobaltkomplexverbindungen sind in der Medizin hauptsächlich als spezielle Antianämika in Gebrauch, z.B.: Cobaltamin, Cobaltil, Cobalt-Nordmark und die Vitamin B₁₂-Präparate. Als Ersatzmittel des Kurare ist das Lutekobaltchlorid nach R. K o b e r t (1903) verwendbar.

Endlich werden künstlich radioaktive Kobaltisotopen (Co 60) heute an Stelle von Radium zur Krebsbehandlung eingesetzt, da sie über 500 mal billiger sind als Radium der gleichen Strahlungsintensität.

Ganz im Gegensatz dazu steht die dem Wohl der Menschheit nicht dienliche Erfindung der Kobaltbombe, einer von einem Kobaltmantel umgebenen Wasserstoffbombe. Im Bombeninneren werden bei der Explosion viele Neutronen frei, die durch Neutronenaufnahme das harmlose Co 59 - Isotop des Mantels sofort in das radioaktive Co 60 umwandeln, das in weitem Bereich zerstreut wird und monatelang lebensgefährdende Wirkung ausübt.

IV. V i t a m i n B₁₂

Vitamin B₁₂ stellt die bedeutendste metallorganische Verbindung des Kobalts dar. Seine Entdeckung und Erforschung verdankt man dem therapeutischen Bemühen um das Krankheitsbild der perniziösen Anämie (Morbus Biermer).

M i n o t und M u r p h y fanden 1926, daß rohe Leber hämatopoetische Wirkstoffe enthält und führten eine Therapie mit oraler Zufuhr von Froschleber bei der perniziösen Anämie, einer bis dahin tödlich verlaufenden Krankheit, ein. Für die meisten Patienten war es allerdings qualvoll, genügende Mengen roher Leber zu verzehren, da sich schon nach kurzer Zeit ein unüberwindlicher Ekel dagegen einstellte. Es war deshalb von großer Bedeutung, als kurze Zeit später injizierbare Leberextrakte entwickelt wurden. Von dem Amerikaner C a s t l e konnte die therapeutische Wirkungsweise der Leber aufgeklärt werden, indem er nachwies, daß der gleiche therapeutische Erfolg wie bei oraler Zufuhr von Frischleber auch bei Sondenverfütterung von Fleisch, das mit Magensaft von gesunden Personen vermengt war, bei Perniciosakranken erreicht wurde. C a s t l e erkannte, daß zur Reifung der Erythroblasten ein sogenannter äußerer Faktor (extrinsic factor), der mit der Nahrung zugeführt werden muß, und ein innerer Faktor (intrinsic factor) oder C a s t l e - Ferment genannt, eine bis dahin unbekannte Substanz, die beim Menschen in der Fundusschleimhaut des Magens gebildet und abgesondert wird, nötig ist, die beide zusammen das antiperniciöse Prinzip, das in der Leber gespeichert wird, ergeben.

Erst 1948 konnte durch F o l k e r s (USA) und S m i t h (England) gemeinsam mit ihren Mitarbeitern diese hämatopoetisch wirksame Substanz der Leber durch Isolierung aus tierischer Leber dargestellt werden, die Vitamin B₁₂ genannt wurde. Im Verlauf der weiteren Forschung wurde dann das Vitamin B₁₂ als identisch mit dem extrinsic factor erkannt.

1. Funktion von Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ ist ein wichtiger Faktor im allgemeinen Zellaufbau und Zellstoffwechsel, da es unentbehrlich für den Aufbau der Purinstoffe, wie z.B. Thymidin, eines wesentlichen Bestandteils der Desoxyribonucleinsäuren, ist. Bei der Ausreifung der Erythrozyten kommt dabei dem Vitamin B₁₂ eine besondere Bedeutung zu. Bei dessen Fehlen bleibt nämlich die Erythrozytenbildung auf embryonaler Stufe stehen, wobei Zellen des megalozytären Typs entstehen, was zu dem bekannten Krankheitsbild der perniziösen Anämie führt.

2. Ausfallerscheinungen bei Mangel an Vitamin B₁₂

Der perniziösen Anämie, die erstmalig von Biermer genauer beschrieben wurde, liegt als eigentliche primäre Störung eine Degeneration der Magenschleimhaut zugrunde. Diese hat - von allen anderen Substanzen abgesehen - die Fähigkeit eingebüßt, den intrinsic factor zu sezernieren. Dadurch kommt es sekundär zu einer Störung der Resorption des extrinsic factors oder des Vitamins B₁₂. Die

klassischen Zeichen dieser Krankheit setzen sich zusammen aus dem typischen Blutbild (Megalozytose, meist auch Megaloblastose, Anisozytose, Poikilozytose, Hyperchromasie), Atrophie der Magenschleimhaut und der Zunge (Achyilia gastrica und Hunter'sche Glossitis) und Veränderungen im Rückenmark (funikuläre Myelose). Nach *B r a u n s t e i n e r* (1966) entstehen perniciose-ähnliche Vitamin B_{12} -Mangelanämien auch nach Zweidrittel- und totalen Magenresektionen, wodurch es zur resektionsbedingten Ausfall des intrinsic factors kommt, weiterhin bei einer Sprue bzw. Coeliakie, wo als Ursache eine mangelhafte Resorption von Vitamin B_{12} durch die Störung der Darmflora angesehen wird. Eine Fischbandwurminfektion (*Bothriocephalus latus*) bedingt ebenfalls eine perniciose Anämie, da der Fischbandwurm das Vitamin B_{12} dem Organismus entzieht. Als sogenannte Aufbrauchperniciosa bezeichnet man eine während der Schwangerschaft, indes recht selten, auftretende perniciose Anämie; sie hat wohl im vermehrten Bedarf des kindlichen Organismus an Vitamin B_{12} ihre Ursache.

3. Bedarf an Vitamin B_{12} und therapeutischen Dosen

Der Tagesbedarf eines Erwachsenen an Vitamin B_{12} liegt nach *K u s c h i n s k y* und *L ü l l m a n n* (1966) bei 1-2 μg . Das von Mikroorganismen im Dickdarm synthetisierte Vitamin B_{12} kann nicht mehr rückresorbiert werden und geht mit dem Faeces verloren. Der Organismus besitzt einen erheblichen Vorrat an Vitamin B_{12} von insgesamt ca. 2000 μg . Die tägliche Ausscheidung im Urin ist außerordentlich niedrig, sie beträgt 0,3 μg . Die Durchführung der Therapie mit Vitamin B_{12} muß unbedingt

parenteral erfolgen, da die Resorptionsstörung von Vitamin B_{12} wegen des ausbleibenden intrinsic factors infolge bestehender Achylia gastrica der entscheidende ursächliche Punkt bei der perniziösen Anämie ist. Nach Braunsteiner (1966) hat sich als Standardtherapie bei dekompensierten Patienten die Injektion von $200\mu\text{g}$ Vitamin B_{12} täglich durch 5 Tage und darauffolgende Injektionen von $200\mu\text{g}$ wöchentlich bis zur völligen Normalisierung des Blutbildes bewährt. Bei zusätzlichem Vorliegen einer funikulären Myelose ist die Vitamin B_{12} -Dosis zu steigern und über längere Zeit zu verabreichen. Als Erhaltungsdosis sollen bei normalisiertem Blutbild $200\mu\text{g}$ Vitamin B_{12} in Abständen von 14 Tagen verabreicht werden.

4. Vorkommen von Vitamin B_{12}

Vitamin B_{12} ist im Fleisch, im Knochenmark, in der Milch und in den Eiern, besonders aber in der Leber enthalten. Im Darminhalt und Faeces von Mensch und Tier findet sich ebenfalls Vitamin B_{12} . Synthetisiert gewinnt man Vitamin B_{12} von Streptomyces-Arten, insbesondere von Streptomyces griseus und aureofaciens, deren Kulturflüssigkeiten bei der Herstellung von Antibiotika als Ausgangsmaterial von Vitamin B_{12} dienen. Vitamin B_{12} wird ferner auch von anderen Mikroorganismen wie L. arabinosus, Bact. subtilis, Mycobact. smegmatis u.a. synthetisiert.

Aus Tabelle 1 ist der Vitamin B_{12} -Gehalt einiger Naturprodukte, wie sie von Schrieier (1957) angegeben wurden, ersichtlich.

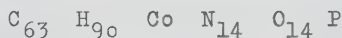
Tabelle 1:

Der Vitamin B₁₂ - Gehalt einiger Naturprodukte (in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Trockensubstanz bzw. in $\mu\text{g}/\text{Liter}$)

		Vitamin B ₁₂ - Gehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Trockensubstanz
Kalbsleberpulver		um 100
Rinderleber		um 50
Hühnerleber		um 35
Rohes Casein		um 10
Schafmagen		um 50
Rinderniere		um 50
Muskulatur		um 1 - 7,5
(verschiedene Tiere)		
Streptomycsrückstände		um 20
		Vitamin B ₁₂ - Gehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Durchschnittswert)
Milch		
	Kuh	0,66
	Schaf	0,14
	Ziege	0,01
	Mensch	0,04 - 0,07 0,02
Blut		
	Mensch	0,05 - 0,12
Eidotter		1 - 3 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$

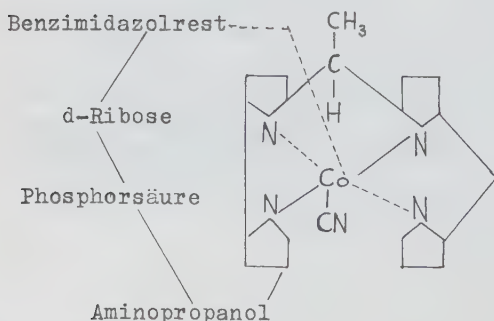
5. Chemie des Vitamin B₁₂

Beim Vitamin B₁₂ handelt es sich um eine rot angefärbte Substanz, die daher auch Erythrotin genannt wird. Andere Bezeichnungen für Vitamin B₁₂ sind: Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a}), Antiperniciosa Faktor, extrinsic factor und animal protein factor (APF). Vitamin B₁₂ ist hygroskopisch, bei Zimmertemperatur stabil in neutraler, wässriger Lösung, jedoch instabil in alkalischer oder kochender saurer Lösung. Es enthält 4 % Kobalt; das Molgewicht beträgt 1356. Vitamin B₁₂ hat eine porphyrinähnliche Komplexstruktur mit einem 3-wertigen Kobaltatom. Die Bruttoformel von Vitamin B₁₂ lautet:



Als Bausteine des Vitamins wurden identifiziert 5,6-Dimethylbenzimidazol - 1 - d - ribofuranosid, eine Art Nucleotid, das in Form des Phosphorsäureesters vorliegt, - 1 - Amino - 2 - propanol, Ammoniak und eine Cyangruppe, die an das Kobaltatom gebunden ist.

Skizze 1 zeigt grobschematisch die Strukturformel von Vitamin B₁₂ (nach H e i n z l e r, 1962)



Wie aus der Darstellung der Formel zu ersehen, ist das zentral liegende Kobaltatom mit einer Hauptvalenz und 4 Nebenvalenzen an Stickstoffatome gebunden. Die 2. Hauptvalenz trägt die Cyanogruppe, deshalb auch die Bezeichnung Cyanocobalamin für Vitamin B_{12} . Für die Wirkungsweise des Vitamin B_{12} spielt die Cyanogruppe keine große Rolle. Wenn sie durch andere Radikale ersetzt wird, z.B. eine Hydroxylgruppe, entsteht das Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a}), das qualitativ ebenso wirksam ist wie das Cyanocobalamin, jedoch langsamer ausgeschieden wird und daher stärker und länger wirkt. Weitere Vitamine B_{12} erhält man durch Änderung des Nukleotids, wie z.B. das bei Kälbern nachgewiesene Vitamin B_{12b}), das statt Benzimidazol Adenin enthält oder das im Kalbskot vorkommende Vitamin B_{12m} mit Methaladenin. Auch der animal protein factor (APF), der bei Hühnern, Schweinen u.a. als bedeutsam für den Purinstoffwechsel erkannt wurde, ist ein Vitamin B_{12} . APF bewirkt eine wesentliche Wertsteigerung des pflanzlichen Eiweißes im Futtermittel. Man erkannte seine wachstumsfördernde Wirkung bei Küken und Ferkeln, setzt es dem Tierfutter in kleinen Mengen zu und erzielt so mit pflanzlichem Tierfutter große wirtschaftliche Erfolge.

V. Kobalt in Pflanze, Tier und Nahrung

Die ersten Nachweise über das Vorkommen von Kobalt in Pflanzen und seine biologische Bedeutung stammen von dem Botaniker F o r c h h a m m e r (1885). Zusammen mit Nickel kommt Kobalt in fast allen Pflanzen vor und beide Metalle entsprechen in dem Verhältnis Nickel zu Kobalt dem der Erdrinde von 15:1. (W e i s s b e c k e r, 1950). C a r l e s, C a b r o l und M a g n y (1961) geben an, daß der durchschnittliche Kobaltgehalt des Erdbodens 1 - 40 mg/kg betrage. Es gäbe aber auch Gesteinsarten, die wie der Serpentin 2 g/kg enthalten oder sogar noch höhere Werte als dieser aufwiesen. Es ist dabei wichtig, darauf aufmerksam zu machen, daß das Wasser ja das Kobalt transportieren und somit den Gehalt verkleinern kann, wie das bei länger bestehender Polderung und auch bei schlecht drainierten oder moorigen Böden beobachtet wurde. Das verfügbare Kobalt wird nun von den Pflanzen aufgenommen und ihr Kobaltgehalt scheint weitgehend vom Kobaltspiegel des Erdbodens abhängig zu sein. Dies beweist jedoch nicht, daß Pflanzen wirklich Kobalt benötigen und auch die meisten Experimente, die zu diesem Zweck durchgeführt wurden, mißglückten. Eine Ausnahme stellen die Arbeiten von B o l l e - J o n e s und M a l l i k a r j u n e s w a r a (1957) dar, die darlegten, daß eine Gummipflanze (*Hevea brasiliensis*) auf einem 0,005 ppm Kobalt enthaltenden Kulturmedium ein besseres Wurzelsystem ausbildete, einen größeren Umfang und eine größere Höhe erreichte als auf einer kobaltfreien Lösung. Allerdings muß man dazu bemerken, daß - da Kobalt so weit in Spuren Mengen verbreitet ist - es beinahe unmöglich ist, eine annähernd kobaltfreie Nahrung oder

ein kobaltfreies Kulturmedium aus natürlichem Material herzustellen. Nach Angaben von S m i t h (1962) wuchsen zwar verkümmerte, aber sonst ganz gesunde Pflanzen auf einem sogenannten kobaltfreiem Medium. Bei Tomaten, Kopfsalat und Zuckerrüben konnte keine Kobalterfordernis festgestellt werden. Das Wachstum von Leguminosen, wie Sojabohne, Luzerne und Klee ließ sich durch Kobalt mit minimalen Mengen von Stickstoff und in Gegenwart der Knöllchenbakterien Rhizobia in Mengen von einigen Teilchen pro Billion sichtlich verbessern. Diese Tatsache zwingt nun aber zur Vermutung, daß nur die Hämoglobin enthaltenden Rhizobia Kobalt benötigen, um Stickstoff in gebundenen Stickstoff umzuwandeln. Die Forschungen von C a r l e s und seinen Mitarbeitern über die Verteilung des Kobalts haben weiterhin gezeigt, daß Kobalt immer reicher im Erdboden als in den Pflanzen vorhanden ist und in den Wurzeln wiederum reicher als in den Pflanzenteilen über der Erde. Dies kommt vielleicht dadurch zustande, daß das Kobalt in die äußeren Schichten der Rinde schneller eintreten kann als in das Innere der Pflanzen. Sobald Kobalt nun in die Pflanze eingetreten ist, wandert es zu den Blättern und der Rinde. Wegen der Langsamkeit dieser Wanderung kommt Kobalt relativ wenig in den Knospen vor; es ist vielmehr in den ausgewachsenen Blättern und in der Rinde enthalten. In den Früchten findet es sich ziemlich selten, der Kobaltgehalt des Holzes ist ebenso viel niedriger als der der Rinde. Als einzige Pflanze die Kobalt direkt speichert, ist der japanische Baum Clethra barbinervis bekannt (R ö m p p, 1966). Die Asche seiner Blätter enthält 671 ppm Co. Das ist 200-300 mal mehr als der Kobaltgehalt anderer Pflanzenaschen.

Tabelle 2:

Kobaltgehalt verschiedener Pflanzen (in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$).

Die Werte wurden der Arbeit von S m i t h (1962) entnommen. Der Gehalt wurde mit kolorimetrischen Methoden bestimmt, wobei β - Nitroso - α - naphtol, oder α - Nitroso - β - naphtol benützt wurde.

Luzerne, Heu	1 - 10
Aprikose	3
Aprikose, getrocknete Blätter	40
Bohnen, Keim	1
Bohnen, ausgewachsen	10
Rüben, Wurzeln	5 - 10
Rüben, Spitzen	40
Buchweizen, Korn	35
Kohl, eßbarer Teil	7 - 25
Karotten, Blätter	30
Karotten, Wurzeln	2
Kirschen, eßbarer Teil	0,5
Klee weiß, Anteil über der Erde	30 - 45
Kakao	3 - 40
Kaffee, Bohne	0,2 - 5
Getreide, Korn	1 - 2
Feigen	20
Mehl, weiß	0,3
Mehl, Vollkorn	1
Salat, getrocknete Blätter	5 - 20
Hafer, Kleie	1
Hafer, Heu	2
Hafer, Körner	Spuren

Zwiebel, Knolle	13
Birne, Frucht	20
Erbsen grün, eßbarer Teil	3
Kartoffeln, süß	2 - 3
Kartoffeln, Knollen	6
Reis, poliert	0,6
Sumpfg gras	1,5
Spinat, eßbarer Teil	7 - 120
Tee	10 - 20
Tomate, Frucht	10
Walnuß, eßbarer Teil	5
Weizen, Kleie	1
Weizen, Korn	1

Von S m i t h wurde ferner festgestellt, daß Hefen, Algen, Bakterien und andere Mikroorganismen Kobalt zwar begierig aus einem Kulturmedium aufnehmen, die meisten aber wachsen andererseits wiederum gleich gut in einem kobaltfreien Medium, soweit es sich jedenfalls überhaupt frei herstellen läßt. Diese Arbeit hebt außerdem hervor, daß von B o l l e - J o n e s und M a l i k a r j u n e s w a r a behauptet wurde, Kobalt sei für eine blaugrüne Alge unbedingt erforderlich. Auch wuchsen einige Laktobakterien, Algen und Chrysomonaden etc. sowie eine Variante von Escherichia coli nicht, würde kein Kobalt als Vitamin B₁₂ oder eines seiner Analoga zugeführt werden. Daraus ließe sich der Schluß ziehen, daß offenbar viele Mikroorganismen extrem kleine Mengen Kobalt wahrscheinlich für die Umwandlung in Vitamin B₁₂ brauchen.

Im Gegensatz zur Welt der Pflanzen und Mikroorganismen stellt das Kobalt für höhere Tierarten ein unbedingt lebensnotwendiges Element dar, was durch das Auftreten einer fast über die ganze Welt verbreiteten Kobaltmangelkrankheit einwandfrei erwiesen ist (siehe auch Kapitel Kobaltmangelsyndrom). Eigenartig ist dabei die Beobachtung, daß das erkrankte Vieh abnormerweise besonders Baumrinde und Zweige frißt, was vielleicht nach dem über die Kobaltverteilung in der Pflanze Dargelegtem damit erklärt werden kann, daß Kobalt in der Rinde und den Blättern am meisten angereichert ist.

Mit dem Kobaltgehalt pflanzlicher und tierischer Nahrungsmittel beschäftigen sich einige russische Autoren. R i p a k (1962) befaßte sich dabei in seiner Arbeit mit den im Gebiet von Dnjepropetrovsk am meisten verbreitesten pflanzlichen Nahrungsmitteln. Zur Untersuchung wurden 24 Lebensmittelarten herangezogen (je 10 Proben von jeder). Die Kobaltbestimmung erfolgte in der von M a l j u g a beschriebenen Weise. Dieser Methode liegt die Bildung eines gefärbten Kobaltkomplexes mit dem Nitroso-R-Salz zugrunde.

Tabelle 3:

Kobaltgehalt in Nahrungsmitteln des Gebietes von
Dnjepropetrowsk
%
(in Trockensubstanz)

	Mittelwert
Roggenmehl	4,11
Weizenmehl	3,98
Grütze aus Buchweizen	3,55
Grütze aus Weizen	3,68
Maiskörner	2,42
Ukrainisches Brot	3,87
Fladenbrot	4,06
Kartoffel	4,42
Karotte	20,6
Kohl	22,85
Rübe	24,5
Rettich	29,14
Schnittlauch	25,42
Rübenförmiger Lauch	16,62
Tomate	16,59
Gurke	11,
Wassermelone	4,62
Zuckermelone	2,87
Apfel	9,13
Birne	7,78
Pflaume	5,78
Sauerkirsche	13,95
Kuhmilch	1,71

Z a v e r t a j l o (1965) untersuchte den Kobaltgehalt einiger tierischer Nahrungsprodukte ebenfalls im Gebiet von Dnjepropetrovsk. Es wurden 27 Sorten, je 10 Proben von jeder Sorte analysiert, wobei zwei parallele Bestimmungen von jeder Probe vorgenommen wurden. Die Kobaltbestimmung geschah gleichfalls gemäß der schon genannten Methode M a l j u g a s. Man kann daraus entnehmen, daß das Fleisch der einzelnen Tierarten sich durch unterschiedlichen Kobaltgehalt auszeichnet. Die größte Kobaltmenge enthält das Fleisch des Kaninchens, die geringste das Fleisch der Truthenne und Schweinefleisch. Durch einen besonders hohen Kobaltgehalt fällt die Leber der verschiedenen Tiere auf, während die Nieren einen etwas geringeren aufweisen. Die Plötze des Dnjepr enthalten mehr Kobalt als der Flußbarsch und Scardinius. Den größten Kobaltgehalt innerhalb der Milchprodukte enthält die Käsemarke "Novyj"; der geringste ist in der Sahne enthalten. Die übrigen Lebensmittel nehmen bezüglich ihres Kobaltgehaltes eine mittlere Stellung mit unbedeutenden Unterschieden ein. Es stellte sich übrigens durch diese Arbeit heraus, daß die Lebensmittel des Gebietes von Dnjepropetrovsk mehr Kobalt als die der mittleren Landstriche der UdSSR enthalten.

Tabelle 4:

Kobaltgehalt einiger Lebensmittel tierischer Herkunft des Gebietes von Dnjepropetrovsk (in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht)

	Mittelwert
Hammelfleisch, II. Kategorie	2,0536
Schwein "	1,9571
Kaninchen "	4,7697
Gans "	2,7445
Ente "	3,1681
Truthenne "	1,4691
Huhn "	2,9775
Leber, Hammel "	19,4467
Leber, Rind "	16,8097
Leber, Schwein "	11,8131
Niere, Rind "	6,9909
Hirn, Rind "	2,1294
Hirn, Hammel "	2,1260
Herz, Schwein	2,0285
Wurst	2,2236
Flußbarsch	2,0781
Scardinius	2,6710
Plötze	2,9274
Joghurt	1,3962
Sahne	1,02529
Quark	1,9646
Schmelzkäse	3,4627
Süßrahmkäse	2,2783
Eis	1,5781
Eis mit Sahne	1,6459
Eis mit Zusatz	1,6231
Hühnerei	2,6924

Mit dem Kobaltgehalt in Nahrungsmitteln tierischer und pflanzlicher Herkunft im transkarpatischen Gebiet befaßte sich K o t e l j a n s k a j a (1963). Es ergab sich ein Orientierungswert für den Kobaltgehalt in den Nahrungsmittelrationen der Bevölkerung verschiedener Zonen dieses Gebietes von 19,4 - 23,7 μg % Frischgewicht.

Von T a k t a k i s h v i l i (1963) ist der Kobaltgehalt in Nahrungsmitteln Georgiens untersucht worden, die Bestimmung wurde nach den Methoden durchgeführt, die S e n d e l (1949) beschrieben hat.

Tabelle 5:

Kobaltgehalt in Lebensmitteln Georgiens

(in μg % Frischgewicht)

	Anzahl der Proben	Mittlerer Gehalt
Weizen	6	4,40
Mais	6	2,45
Melone	5	0,39
Aubergine	12	0,77
Kraut	9	1,27
Kartoffel	8	0,87
Zwiebel	11	1,12
Möhre	10	1,33
Gurke	11	0,67
Pfeffer	8	1,45
Petersilie	12	3,03
Tomaten	14	0,91

	Anzahl der Proben	Mittlerer Gehalt
Radieschen	8	1,73
Salat	8	1,80
Rüben	12	2,56
Bohne (Kern)	10	23,10
Bohne (Schote)	7	3,52
Spinat	7	3,52
Sauerampfer	12	2,94
Aprikose	6	1,08
Orangen	8	0,92
Weintrauben	9	0,87
Weichseln	7	2,11
Birnen	10	1,49
Zitronen	9	1,12
Mandarinen	10	0,71
Pflaumen	6	0,85
Kirschen	6	2,44
Äpfel	14	0,94
Walnuß	6	8,50
Haselnuß	5	12,30
Schafffleisch	4	1,55
Schafsleber	4	12,50
Rindfleisch	5	1,59
Rindsleber	4	14,50
Schweinefleisch	4	1,20
Schweineleber	4	10,00
Milch	8	0,70
Käse	7	3,01

Aus der Tabelle geht hervor, daß die kobaltreichsten Speisen unter den pflanzlichen Produkten der Bohnensorten und der Walnüsse anzutreffen sind, während unter den Erzeugnissen tierischen Ursprungs Kobalt in der Leber am häufigsten vertreten ist. Verhältnismäßig arm an Kobalt sind Melone, Gurke und die Milch. K o l o m i i t s e v a (1960) ermittelte den Kobaltgehalt in den Ernährungsrationen von 205 Kindern im Alter von 7 - 14 Jahren, die in einem Internat lebten und vier Mahlzeiten zu streng festgesetzten Zeiten verabreicht bekamen. Die untersuchten Rationen enthielten 33 - 55 μ g Kobalt. Gerichte aus Grütze und Mehlprodukten wiesen einen sehr geringen Gehalt an Kobalt auf. Da bis jetzt keine Normen für Kobalt in der Ernährung erarbeitet sind, ist ein Urteil darüber, inwieweit die in den Rationen der Internatszöglinge festgestellten 33 - 55 μ g in physiologischer Hinsicht genügen, nicht möglich.

VI. Kobalt - Normalwerte beim Menschen

A) Körperflüssigkeiten

1. Blut

W y s o c k i und Mitarbeiter (1960) fanden folgende Werte, die als durchschnittliche Kobaltnormalwerte des Blutes angegeben werden:

Tabelle 6:

Der Kobaltgehalt im Plasma und in den Erythrozyten gesunder Personen (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

Unter- suchte Personen	Name	Alter in Jahren	Hb in g %	Erythro- zyten in Millionen	Eisen in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Serum	Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	
						Plasma	Erythrozyten
1	K.W. ♂	45	13,9	4,37	-	0,017	0,038
2	Z.S. ♂	26	13,9	3,97	133	-	0,037
3	M.K. ♀	30	13,4	3,85	158	0,015	0,035
4	G.Z. ♂	35	14,0	4,17	170	0,018	0,039
5	S.J. ♂	52	15,0	4,39	168	0,017	0,038
6	M.M. ♂	29	15,2	4,54	168	0,017	0,038
7	C.T. ♂	29	14,4	4,28	136	0,018	0,038
8	P.A. ♀	14	12,9	3,62	106	0,016	0,035
9	M.T. ♂	78	15,5	4,49	115	0,015	0,034
10	H.H. ♂	28	14,7	4,21	104	0,017	0,039
11	W.J. ♀	29	13,9	3,78	166	0,014	0,033
12	R.C. ♀	40	13,7	3,98	131	0,013	0,032
13	M.W. ♂	68	14,5	4,39	135	0,016	0,042
Mittelwert			14,2	4,16	141	0,016	0,037

*) Die Angabe von $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Erythrozyten ist ungewöhnlich, wahrscheinlich ist $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Erythrozyten gemeint.

Als Bestimmungsmethode wurde eine Kombination von Papierchromatographie mit Emissionsspektrographie verwendet, ein Verfahren, das wie angeführt, von S m o o z k i e - w i o z o w a und M i z g a l s k i (1958) erarbeitet wurde.

Von G u l k o (1961) wurde der Normalgehalt des Blutes an Kobalt mit 5 - 7,6 μg auf 100 ml bei einer mittleren Schwankung von $6,2 \pm 0,55$ angegeben.

Von G e r a s i m o v i c h (1965) wurde ebenfalls der Kobaltgehalt im Gesamtblut, im Plasma und in den Erythrozyten bestimmt. Die Untersuchungen wurden mit einer kolorimetrischen Methode an 17 gesunden weiblichen Blutspendern durchgeführt. Tabelle 7 zeigt die von Gerasimovich ermittelten Ergebnisse.

Tabelle 7:

Der Kobaltgehalt im Gesamtblut, im Plasma und in den Erythrozyten von 17 weiblichen Blutspendern (in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)

Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

	Gesamtblut	Plasma	Erythrozyten *
M	8,13	9,98	6,39
$\sigma \pm$	1,28	2,13	1,55
$m \pm$	0,31	0,51	0,37

*) Die Angabe von $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Erythrozyten ist ungewöhnlich, wahrscheinlich ist $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Erythrozyten gemeint.

I d e l s o n und Z h u k o v s k a i a beschäftigten sich 1963 mit der Frage des Kobaltnormalgehaltes im Blut des Menschen. Der Gehalt wurde mit kolorimetrischen Methoden bestimmt, wobei β - Nitroso - α - naphthol oder α - Nitroso - β - naphthol benützt wurde. Bei den 40 untersuchten gesunden Personen schwankte der Kobaltgehalt im Blut zwischen 1,30 und 8,70 $\mu\text{g} \%$. Lediglich bei einer Person war der Kobaltgehalt niedriger als 2,0 $\mu\text{g} \%$ und bei zwei weiteren überstieg er 8,0 $\mu\text{g} \%$. Demzufolge wurden als Grenze für einen normalen Kobaltgehalt im Blut 2,0 - 8,0 $\mu\text{g} \%$ von den Autoren erachtet, wobei der mittlere Kobaltgehalt $4,78 \pm 0,31 \mu\text{g} \%$ betrug. Der Unterschied im Kobaltgehalt im Blut zwischen Frauen und Männern war statistisch unbedeutend. Der mittlere Gehalt an Kobalt im Blut der untersuchten Männer betrug $4,89 \pm 0,31 \mu\text{g} \%$, $\sigma = 1,45 \mu\text{g} \%$; bei den Frauen $4,49 \pm 0,36 \mu\text{g} \%$, $\sigma = 1,54 \mu\text{g} \%$.

Außerdem wurde der Kobaltgehalt im Blut gesunder Menschen zu verschiedenen Jahreszeiten überprüft, um herauszufinden, ob irgendeine Wechselbeziehung zwischen der Jahreszeit und folglich zwischen der Art der Ernährung und dem Kobaltgehalt im Blut besteht. Dabei wurde festgestellt, daß zwar der Kobaltgehalt im Blut bei Personen, die im Frühjahr untersucht wurden, etwas höher lag, doch war der Unterschied zwischen den Personen, die zu einer anderen Jahreszeit untersucht wurden, statistisch nicht signifikant.

Bei weiteren 10 gesunden Personen wurde der Kobaltgehalt im Blutplasma und in den Erythrozyten ermittelt. es ergab sich, daß der Kobaltgehalt in den Erythrozyten zwischen 5,90 und 13,00 $\mu\text{g} \%$ schwankte, bei einem Mittelwert von $8,57 \pm 0,79 \mu\text{g} \%$, und im Blutplasma zwischen 0,55 und 2,90 $\mu\text{g} \%$, bei einem Mittelwert von $1,38 \pm 0,33 \mu\text{g} \%$.

Die Spurenmetallspiegel im menschlichen Serum und Blut, unter anderem auch von Kobalt, wurden auch von B u t t und Mitarbeiter (1964) an 50 vermutlich gesunden Personen, die am Saint Luke Hospital, Pasadena (Kalifornien), beschäftigt waren, untersucht. Die Werte wurden mit Hilfe einer emissionsspektrochemischen Methode erhalten.

Die Kobaltkonzentration im Gesamtblut von 47 gesunden Personen betrug im Mittel 23,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei einem Standardfehler von 1,9 und im Serum von 48 Personen (3)^x 6,1 - 6,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, wobei die Zahl in Klammern die Anzahl der Fälle angibt, in denen das Element nicht ermittelt wurde. Hier ist der Bereich des Mittelwertes anstelle des Mittelwertes verwendet. Weitere von B u t t und seinen Mitarbeitern gefundene Werte sind in den Tabellen 8 und 9 enthalten.

Tabelle 8:

Die Kobaltkonzentration im Serum nach Altersgruppen aufgeschlüsselt (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

	20-29 J. (15) ^x	30-49 J. (16) ^x	50-63 J. (17) ^x
Kobalt	6,0	6,2-6,6 (2) ⁺	6,2-6,3 (1) ⁺

Tabelle 9:

Die Kobaltkonzentration im Serum nach der Zeitdauer des Wohnsitzes im Gebiet von Los Angeles aufgeschlüsselt (in $\text{mg}/100\text{ ml}$)

	0-10 J. (15) ^x	10-30 J. (18) ^x	30-60 J. (15) ^x
Kobalt	5,6-6,0 (2) ⁺	6,6	6,2-6,4 (1) ⁺

x) bedeutet die Anzahl der Personen

+) bedeutet die Anzahl der Fälle, in denen das Element nicht ermittelt wurde. Hier ist der Bereich des Mittelwertes anstelle des Mittelwertes angegeben.

N a l i m o v a (1963) ermittelte bei 18 gesunden Kindern einen durchschnittlichen Kobaltgehalt im Blut von $7,6 \mu\text{g} \%$.

Nach Angaben von V o l k o v (1963) betrug der Kobaltgehalt bei einer 20 Personen umfassenden Kontrollgruppe im Plasma $11,56 \pm 2,9 \mu\text{g} \%$ (Schwankungsbereich: 7,3 - 16,5) und in den Erythrozyten $6,08 \pm 2,26 \mu\text{g} \%$ (Schwankungsbereich: 2,7 - 11,2).

Bestimmungen der Konzentration von Kobalt und anderen Spurenelementen mit der Neutronenaktivierungsanalyse führten P a r r und T a y l o r 1964 aus. Die erhaltenen Werte hinsichtlich der Kobaltkonzentration der menschlichen Sera sind in der Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10:

Alter (in Jahren)	Anzahl der Fälle	Kobaltkonzentration in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	
		Mittelwert	Schwankungsbereich
24 - 35	3 ♂	$0,022 \pm 0,010$	$0,008 - 0,033$
25 - 30	3 ♀	$0,037 \pm 0,029$	$0,011 - 0,058$
24 - 35	6 ♂ + ♀	$0,028 \pm 0,016$	$0,008 - 0,058$

Von P a r r und T a y l o r wurden in ihrer Arbeit auch von anderen Autoren aufgestellte Normalwerte gebracht, die in Tabelle 11 gezeigt sind.

Tabelle 11:

Mitgeteilte Werte der Kobaltkonzentrationen im menschlichen Serum.

Methode der Analyse	Konzentration von Kobalt (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Autoren
A	1,2	Koch und Mitarb. (1956)
C	0,85	Heyrovsky (1952)
C	0,5 - 0,8	Babin (1953)
C	0,006 - 0,008	Thiers, Williams und Yoe (1955)
A	0,008 - 0,058	Parr und Taylor (1964)

Die in einigen der Originalarbeiten in $\mu\text{g}/\text{g}$ Trocken- oder Aschegewicht ausgedrückten Kobaltkonzentrationen wurden von Parr und Taylor in $\mu\text{g}/\text{g}$ Frischgewicht unter Benützung des von Tipton (1960) angegebenen Umrechnungsfaktors umgerechnet.

Die Methoden der Analyse waren folgende:

A = Aktivierungsanalyse

C = Kolorimetrie

B = Spektrographie

Von Osadchaja (1962) wurde eine Bestimmung des Kobaltgehaltes im Menstruationsblut vorgenommen. Insgesamt wurden 13 Frauen mit mehr oder minder gleichmäßigen Lebensbedingungen und mit normalem Menstruationszyklus untersucht, und zwar während einer Menstruation 7 Frauen,

während zweier Menstruationen 2 Frauen, während dreier Menstruationen 3 Frauen und 1 Frau über den Zeitraum von 8 Menstruationen. Die Bestimmung des Kobaltgehaltes wurde hierbei mit der kolorimetrischen Methode (Photoelektrokolorimeter) unter Verwendung von Nitroso-R - Salz vorgenommen. Aus der nachstehenden Tabelle 12 lassen sich die folgenden Werte entnehmen.

Tabelle 12:

Der Kobaltgehalt im Menstruationsblut im Vergleich zum Alter der Frauen (in $\mu\text{g } \%$)

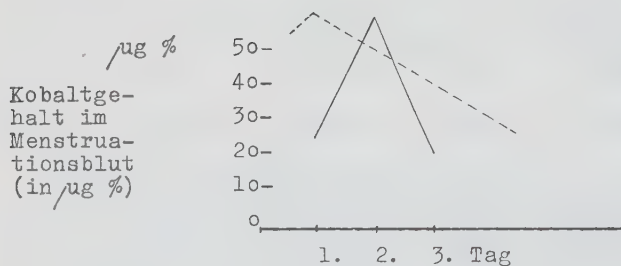
Menstruationstag \ Alter	20-25 J.	26-30 J.	31-35 J.	36-40 J.	älter als 41 J.
	2 Pers.	1 Pers.	4 Pers.	4 Pers.	2 Pers.
1. Tag	51,35 (50,6-51,7)	--	47,7 (21,1-75)	47,2 (35,5-59)	23,75 (14-33,5)
2. Tag	60,0	60,0	54,43 (51,3-60,1)	50,5 (34,5-66,5)	--
Mittelwert	55,67	--	51,6	48,8	23,75

Aus der Tabelle 12 ist ersichtlich, daß der größte Kobaltgehalt im Menstruationsblut der Frauen im Alter von 20 - 40 Jahren enthalten ist, der geringste bei denen über 41 Jahren.

O s a d o h a i a fand auch, daß die Ausscheidung von Kobalt aus dem weiblichen Organismus mit dem Menstruationsblut sich unterschiedlich vollzieht. Bei einer

Periodendauer von 2 - 3 Tagen ließ sich die größte Kobaltmenge am 1. Menstruationstag feststellen, während sie an den folgenden Tagen allmählich absank. In Fällen mit einer Periodendauer von 4 - 7 Tagen wurde ein maximaler Kobaltgehalt am 2. Menstruationstag erhalten. Als Beispiel wurde die Kurve der Schwankung des Kobaltgehaltes im Menstruationsblut bei Frau L. (Periodendauer 7 Tage) und bei Frau S. (Periodendauer 3 Tage) gebracht.

Skizze 2



Die folgende Tabelle 13 gibt Abweichungen der Mittelwerte deutlich zu erkennen.

Tabelle 13:

Die Abhängigkeit des Kobaltgehaltes des Menstruations-
blutes von der Anzahl der Entbindungen (in $\mu\text{g } \%$)

1. Entbindung		2. Entbindung		3. Entbindung	
1. Tag	2. Tag	1. Tag	2. Tag	1. Tag	2. Tag
--	--	--	--	50,0	--
--	--	--	60,1	--	--
--	--	34,5	60,0	--	--
--	--	--	--	--	--
59,0	66,5	--	--	--	--
--	--	44,5	52,0	--	--
35,5	--	--	--	--	--
51,7	--	--	--	--	--
50,55	--	--	--	--	--
--	--	33,5	--	--	--
--	--	50,0	--	--	--
21,1	51,3	--	--	14	--
43,57	58,5	40,8	57,3	Mittelwerte	
51,47		49,0			

Aus der Tabelle geht ein gewisses Absinken des Kobaltgehaltes mit wachsender Anzahl von Entbindungen hervor. Das längere Zurückliegen der letzten Schwangerschaft und das Bestehen von Fehlgeburten in der Anamnese zeigte übereinstimmend mit diesem Befund keinen Einfluß auf den Kobaltgehalt im Menstruationsblut. Einen bedeutend höheren Kobaltgehalt im Menstruationsblut in den Herbstmonaten fand die Autorin bei einer in der Arbeit beschriebenen

nen anderen Untersuchungsreihe. Im Winter dagegen sank der Kobaltgehalt, was auf einen geringeren Genuß von Nahrungsmitteln, die eine größere Menge mineralischer Stoffe enthalten, zurückzuführen ist. Aus den erhaltenen Werten des Kobaltsgehalts des Menstruationsblutes konnte O s a d c h a i a auch beweisen, daß das Menstruationsblut eine größere Menge an Kobalt enthält als das übrige venöse Blut. Nach ihren Feststellungen enthält das Menstruationsblut 48,92 $\mu\text{g} \%$ Kobalt, während der gleichzeitig bestimmte Kobaltgehalt des Blutes aus der Unterarmvene 8 - 16 $\mu\text{g} \%$ betrug.

Die Aufgabe, den Kobaltgehalt im Blut von schwangeren Frauen, in der Plazenta und im Blut der Nabelvene sowie der Leber von Neugeborenen zu verschiedenen Zeiten einer normal verlaufenden Schwangerschaft zu studieren, stellte sich A s m a l o v s k i j (1960). Die Bestimmung der Werte erfolgte mittels einer kolorimetrischen Methode unter Anwendung von Nitroso - R - Salz. (Organwerte siehe später).

Tabelle 14:

Der Kobaltgehalt im Blut nichtschwangerer sowie schwangerer Frauen zu verschiedenen Zeiten einer normalen Schwangerschaft (in $\mu\text{g} \%$)

Untersuchte	Anzahl	Mittelwert	Quadrat. Abweichung
Nichtschwangere	10	11,5	$\pm 2,7$
Schwangere			
12-16 Wochen	33	11,3	$\pm 2,1$
28-32 Wochen	33	10,6	$\pm 1,95$
40 Wochen	33	9,56	$\pm 1,6$

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß der Kobaltgehalt im Blut schwangerer Frauen geringer ist als der im Blut von nichtschwangeren, und daß mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft bis hin zum Einsetzen der Geburt sich eine Tendenz zur Verringerung des Kobaltgehaltes beobachten läßt.

Tabelle 15:

Der Kobaltgehalt im Blut von Wöchnerinnen und im Blut aus der Nabelvene bei normalem Verlauf der Schwangerschaft und Geburt (in $\mu\text{g } \%$)

Wöchnerinnenblut			Nabelvenenblut		
Anzahl	Mittelwert	Quadrat. Abweichung	Anzahl	Mittelwert	Quadrat. Abweichung
33	9,56	$\pm 1,6$	33	7,0	$\pm 1,4$

Wie die Ergebnisse hier zeigten, war der Kobaltgehalt in dem Blut, das aus der Nabelvene entnommen wurde, in seinem Mittelwert um 18 % niedriger als im Blut der Wöchnerinnen.

2. Urin

I d e l s o n und Z h u k o v s k a i a (1963) beschäftigten sich auch mit der Frage des Kobaltnormalgehaltes im Urin. Der Gehalt wurde wie bei ihren Versuchen im Blut mit kolorimetrischen Methoden bestimmt, wobei α - Nitroso - β - naphthol benützt wurde. In der Tabelle 16 sind die Werte dargestellt, die sich aus der Untersuchung des Urins von 25 gesunden Personen (10 männlichen und 15 weiblichen) im Alter von 9 - 45 Jahren ergaben.

Tabelle 16:

Der Kobaltgehalt im Urin gesunder Personen (in μg)

Geschlecht	Alter in Jahren	Urinmenge in ml	Kobaltgehalt in μg	
			in 24 Stunden	in 100 ml
männlich	27	1960	9,8	0,5
weiblich	20	1510	9,8	0,65
weiblich	34	1631	15,3	0,94
männlich	37	1950	14,0	0,72
weiblich	43	1031	5,4	0,52
weiblich	45	1500	15,6	1,04
weiblich	16	810	5,0	0,62
weiblich	35	1080	5,6	0,52
männlich	34	1450	6,0	0,41
weiblich	15	640	2,0	0,31
männlich	35	1275	10,4	0,82
männlich	36	1100	1,5	0,14
männlich	39	1070	1,9	0,18
weiblich	30	800	1,4	0,18
weiblich	12	1090	5,7	0,52
weiblich	13	350	0,85	0,24
männlich	37	1315	3,9	0,29
weiblich	15	1170	3,2	0,28
weiblich	9	1120	5,5	0,58
weiblich	13	330	2,4	0,72
männlich	16	480	3,0	0,63
weiblich	33	1620	8,4	0,52
weiblich	13	920	5,7	0,62
männlich	21	910	2,8	0,42
männlich	15	1220	5,6	0,46

Der mittlere Kobaltgehalt im Urin bei gesunden Personen männlichen Geschlechts betrug nach I d e l s o n und Z h u k o v s k a i a $6,0 \pm 1,2 \mu\text{g}$, bei gesunden Personen weiblichen Geschlechts $6,2 \pm 1,2 \mu\text{g}$. Der Unterschied war statistisch unbedeutend.

Wenn man die von den Autoren zitierten Angaben von M e l e s k o in Rechnung stellt, der fand, daß der Kobaltgehalt in einer Essensportion von 24 Stunden $50 \mu\text{g}$ betrug, so ließe sich demnach sagen, daß die Kobaltausscheidung durch den Urin etwa 12 % der Menge einer Tagesration ausmachte.

3. Frauenmilch

Von V o l o s h i n o v (1964) wurde der Gehalt an Kupfer, Zink, Eisen und Kobalt in der Milch stillender Frauen erforscht. Die Bestimmungen wurden während des Monats Juni bei 11 Spenderinnen im Alter von 22 - 28 Jahren mit einer Laktationsperiode von $5 \frac{1}{2}$ - $9 \frac{1}{2}$ Monaten, bei einer Gewinnung von 200 ml Frauenmilch in 12 Stunden des Tages aus einer Brust durchgeführt. Der Kobaltgehalt, der durch mikrokolorimetrische Bestimmung erhalten wurde, betrug durchschnittlich $0,86 \mu\text{g} \%$ mit einer ziemlich großen Streubreite von $0,22 - 2,76 \mu\text{g} \%$.

Nach Angaben der von O s a d o h a i a (1962) zitierten Autoren, L e o n o v und K o p y t k o v a variierte der Kobaltgehalt der Frauenmilch an verschiedenen Tagen der Laktationsperiode dahingehend, daß die größte Kobaltmenge am 8. Tag der Stillzeit (bis zu $27 \mu\text{g} \%$) festgestellt werden konnte, worauf in den folgenden Tagen die Quantität immer mehr sank, bis sich am Ende der Laktation überhaupt kein Kobalt mehr in der Milch befand.

B) Organe

Zahlreiche Untersuchungen über den Kobaltgehalt verschiedener menschlicher Organe führte die Amerikanerin T i p t o n (1960) unter Verwendung der Emissionsspektrographie mit Palladium als inneren Standard durch. Die Gewebeprobeen stammten von 121 Erwachsenen (20 Jahre und älter), die alle eines plötzlichen Todes gestorben waren.

Nach der Todesursache wurden sie in drei Gruppen gegliedert:

1. Tod durch ein Trauma ohne Bestehen einer vorher bekannten Krankheit.
(Stichwort in Tabelle 17: Trauma)
2. Tod durch cardiovaskuläre Erkrankung.
(Stichwort in Tabelle 17: Herz)
3. Tod durch andere Ursachen wie Alkoholvergiftung, akutes Lungenödem, Lungenembolie, Aspiration von Erbrochenem, Gehirnatrophie, multiple Sklerose und bakterielle Ruhr.
(Stichwort in Tabelle 17: andere)

Vergleicht man die Kobaltkonzentrationen der Organe in diesen drei Gruppen (siehe Tabelle 17), so erkennt man, daß praktisch keine Unterschiede bestehen. Deshalb wurden in dieser Arbeit die Werte aller drei Gruppen in die Normalwerte eingereiht.

Tabelle 17:

Kobaltkonzentrationen in den Organen von erwachsenen Amerikanern. (Die Konzentrationen werden in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebefrischgewicht angegeben).

	Anzahl der Unter- suchungen	Häufigkeit des Erschei- nens der Co- Linie in %	mittlere Co- Konzentration in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebe- frischgewicht	Streuung der Co-Konzentr. in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebe- frischgewicht
<u>AORTA</u>				
Trauma	65	17	<6	<6 - 28
Herz	13	16	<7	<7 - 68
andere	6	33	<5	<5 - 20
<u>GEHIRN</u>				
Trauma	75	1	<6	<6 - 12
andere	11	9	<6	<6 - 40
<u>HERZ</u>				
Trauma	86	21	<4	<4 - 9
Herz	19	26	<4	<4 - 26
andere	11	64	4	<4 - 55
<u>NIERE</u>				
Trauma	87	10	<4	<4 - 500
Herz	18	17	<4	<4 - 26
andere	12	33	<4	<4 - 12
<u>LEBER</u>				
Trauma	88	41	<5	<5 - 100
Herz	19	10	<5	<5 - 17
andere	12	67	7	<5 - 100
<u>LUNGE</u>				
Trauma	87	17	<4	<4 - 110
Herz	19	16	<4	<4 - 97
andere	12	33	<4	<4 - 60
<u>PANKREAS</u>				
Trauma	85	9	<5	<5 - 89
Herz	14	7	<5	<5 - 24
andere	10	10	<3	<3 - 11

Anzahl der Unter- suchungen	Häufigkeit des Erschei- nens der Co- Linie in %	mittlere Co- Konzentration in $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Gewebe- frischgewicht	Streuung der Co-Konzentr. in $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Gewebe- frischgewicht
<u>PROSTATA</u>			
Trauma	26	8	<5
			<5 - 73
<u>MILZ</u>			
Trauma	84	4	<6
Bandere	12	17	<5
			<6 - 170
			<5 - 13
<u>HODEN</u>			
Trauma	42	7	<4
Herz	10	10	<5
			<4 - 82
			<5 - 18

In der Arbeit T i p t o n's wurden die gefundenen Kobaltkonzentrationen in $\mu\text{g}/\text{g}$ Gewebeasche angegeben. Aus Vergleichsgründen sind diese Werte auf $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Gewebefrischgewicht umgerechnet, was durch Angaben in einer Tabelle in T i p t o n's Arbeit über das Verhältnis der Gewichte von Gewebeasche und Gewebefrischgewicht (etwa 1 %) möglich war.

Aufgrund ihrer Untersuchungen stellte T i p t o n fest, daß Kobalt in niedriger Konzentration und unregelmäßig in jedem Gewebe des menschlichen Körpers mit Ausnahme der Ovarien vorkommt.

Von O s a d c h a i a (1963) wurden jedoch Werte über den Kobaltgehalt in den Ovarien mitgeteilt. Insgesamt wurden Präparate von 46 Ovarien untersucht, die bei der Operation von 25 Patientinnen entfernt worden waren, sowie 18 Ovarien von 9 totgeborenen bzw. nach der Geburt verstorbenen Mädchen. Die quantitative Bestimmung des Kobaltgehaltes wurde hierbei wie schon vorher bei den

Untersuchungen über das Blut mit einer kolorimetrischen Methode unter Verwendung von Nitroso - R - Salz vorgenommen. Bei den totgeborenen oder unmittelbar nach der Geburt verstorbenen Mädchen konnte ein Unterschied im Gewicht der Ovarien festgestellt werden und zwar in den Grenzen von 10 - 55 mg. Im Zusammenhang damit war der Kobaltgehalt in den Ovarien ebenfalls ungleich, insbesondere wurde eine gewisse Zunahme des Kobaltgehaltes in den Ovarien mit geringerem Gewicht festgestellt. Außerdem war der Kobaltgehalt in den Ovarien nicht ausgereifter Kinder höher als der bei den ausgereiften. So betrug der mittlere Kobaltgehalt im Gewebe der Ovarien bei Kindern, die in der 28. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen 1369 μg , bei denen, die in der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen 713 μg , in der 36. Schwangerschaftswoche 730 μg und in der 40. Schwangerschaftswoche 689 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebefrischgewicht. Bei den Neugeborenen, die im ersten Monat nach der Geburt verstorben waren, betrug der Kobaltgehalt der Ovarien 488 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebefrischgewicht.

Bei den erwachsenen Frauen wurde eine deutliche Abhängigkeit des Kobaltgehaltes der Ovarien von der Phase des ovariellen Zyklus berichtet. Der Kobaltgehalt in der Follikelflüssigkeit betrug im Mittelwert 50 $\mu\text{g} \%$, in der Flüssigkeit des Corpus luteum 180,4 $\mu\text{g} \%$. Als Beweis einer Wechselwirkung zwischen der Hormonfunktion und dem Kobaltgehalt in denselben, wurde die Bestimmung der Kobaltmenge in den Ovarien von Wöchnerinnen in der ersten Zeit nach der Entbindung angeführt.

Entsprechend den erhaltenen Daten beträgt der Kobaltgehalt im Ovarialgewebe im Mittel nicht mehr als 88,5 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewebe. Dies wurde von O s a d c h a i a damit erklärt, daß in der 2. Hälfte der Schwangerschaft

und gegen deren Ende die Produktion der weiblichen Geschlechtshormone durch die Plazenta erfolgt.

Von O s a d c h a i a (1963) konnte Kobalt auch als ständiger Bestandteil der Uterusschleimhaut nachgewiesen werden, wobei der Gehalt in Abhängigkeit von den Phasen des Menstruationszyklus wechselte. Zu den Untersuchungen wurden Uteruspräparate, die wegen eines Fibromyoms exstirpiert worden waren, verwendet. Es waren nur solche Präparate ausgewählt, bei denen der Menstruationszyklus der Frauen vorher nicht gestört und die Lokalisierung des Fibromyoms entweder subserös oder intramural war. Insgesamt wurde über 16 Präparate verfügt: In 3 Fällen befand sich das Endometrium in der Regenerationsphase, in 8 Fällen in der Proliferationsphase und in 3 Fällen in der Sekretionsphase. Die Untersuchungen wurden mittels einer kolorimetrischen Methode unter Verwendung von Nitroso-R-Salz durchgeführt. In der Regenerationsphase betrug der Kobaltgehalt des Endometriums im Mittel $142,3 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewebe; in der Proliferationsphase $269 \mu\text{g}$ (131-400), in der Sekretionsphase $606 \mu\text{g}$. In 2 Fällen war die Uterusschleimhaut atrophisch, da es sich um Frauen handelte, die sich im Klimakterium befanden. Bei diesen betrug der Kobaltgehalt des Endometriums $88,7 \mu\text{g}$ und $92 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewebe. Eine Abhängigkeit des Kobaltgehaltes der Uterusschleimhaut auch vom Alter der Frauen konnte von der Autorin ebenfalls festgestellt werden. So beträgt der mittlere Kobaltgehalt des Endometriums während der Proliferationsphase bei Frauen im Alter von 36 - 40 Jahren $452 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewebe, im Alter von 46 - 50 Jahren $422,2 \mu\text{g}$ und zwischen 51 - 55 Jahren $180 \mu\text{g}$. Diese Erscheinung könnte durch eine größere Intensität der Hormonproduktion bei Frauen bis zu 40 Jahren, sowie durch eine bedeutende

Verringerung derselben mit zunehmendem Lebensalter erklärt werden. Außerdem ergab sich, daß bei Frauen, die längere Zeit eine vita sexualis kannten, ohne schwanger zu werden, der Kobaltgehalt im Mittel 251 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Frischgewebe betrug, d.h. er lag niedriger als der Kobaltgehalt in der Uterusschleimhaut von Frauen gleichen Alters mit normaler Schwangerschaftsempfänglichkeit.

O s a d c h a i a erwähnte auch in ihrer Arbeit, daß gemäß den Angaben von S n e g i r e v und Mitarbeiter der Kobaltgehalt in der Uterusschleimhaut von Frauen, die eine vita sexualis haben in der Proliferationsphase im Mittel 421,1 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Frischgewebe betrug, bei Frauen ohne vita sexualis 281,6 μg .

Der von O s a d c h a i a angeführte Autor L e o n o v vermerkte, daß wiederholt schwangere und wiederholt gebärende Frauen im venösen Blut des Uterusendometriums einen höheren Kobaltgehalt aufwiesen. O s a d c h a i a bestätigte ebenfalls in ihren Untersuchungen, daß der Kobaltgehalt von der Art der Ernährung abhängt; so erhöhte sich bei Genuß von Lebensmitteln, die viel Kobalt enthielten, dessen Menge im venösen Blut und in der Uterusschleimhaut.

Von G e r a s i m o v i c h (1965) wurden ebenfalls neben Angaben über den Kobaltgehalt der Uterusmuskulatur, Werte über Kobaltgehalt der Ovarien mitgeteilt. Die Untersuchungen wurden mit einer kolorimetrischen Methode an 16 gesunden Frauen, die an einem plötzlichen Unfalltod verstorben waren, durchgeführt.

Tabelle 18 zeigt die von G e r a s i m o v i c h ermittelten Ergebnisse.

Tabelle 18:

Untersuchungsmaterial

Uterusmuskulatur			Ovarien		
Gehalt an Kobalt					
in μ g pro 100 g Frisch- gewebe	in μ g pro 100 g Trocken- gewebe	in mg pro 100 g Asche	in μ g pro 100 g Frisch- gewebe	in μ g pro 100 g Trocken- gewebe	in mg pro 100 g Asche
M	5,49	28,4	0,62	10,3	62,4
♂ [±]	2,42	10,6	0,1	3,8	13,0
m [±]	0,60	2,7	0,02	0,9	3,1

Die von A s m a l o v s k i j (1960) erhaltenen Werte für den Kobaltgehalt in der Plazenta und in der Leber von Früchten zu verschiedenen Zeiten einer normal verlaufenen Schwangerschaft sind folgende:

Tabelle 19:

Der Kobaltgehalt in der Plazenta und in der Leber von Früchten zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft (in μ g %)

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl der Fälle	Kobaltgehalt der Plazenta (in μ g %)		Anzahl der Fälle	Kobaltgehalt der Leber (in μ g %)	
		Mittel- wert	Quadr.Ab- weichung		Mittel- wert	Quadr.Ab- weichung
12-16	9	26,55	+ 6,6	9	20,95	+ 5,1
17-20	9	20,3	+ 4,5	9	26,5	+ 6,3
21-28	22	11,8	+ 3,9	22	28,4	+ 11,5
29-38	14	10,9	+ 2,3	16	29,3	+ 9,8
39-40	33	11,6	+ 2,6	20	31,7	+ 7,6

Es stellte sich hierbei heraus, daß der Kobaltgehalt in der Leber der Früchte mit der Entwicklung der Schwangerschaft anstieg, in der Plazenta sich dagegen verringerte. Die Leber der Embryonen und Früchte wurden nicht später als 2 - 4 Stunden nach dem Tod untersucht. Die Embryonen waren durch Kürettagen des Uteruscavums erhalten worden, die Früchte dagegen nach der Geburt, wobei der Tod durch eine fruchtzerstörende Operation oder aber durch Asphyxie während der Wehenperiode bedingt war.

Von P a r r und T a y l o r wurden auch Angaben über die Kobaltkonzentrationen in der Leber, Milz und anderen Geweben, die von gesunden Menschen, Kindern und Erwachsenen entnommen worden waren, welche Opfer eines plötzlichen Todes durch Unfall waren, zusammengestellt. Die Bestimmung erfolgte hier wie bei den Normalwerten im Blut durch Neutronenaktivierungsanalyse.

Tabelle 20:

Die Kobaltkonzentration in normalen menschlichen Geweben
(in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebefrischgewicht)

Alter in Jahren	Anzahl der Fälle	Gewebe	Kobaltkonzentrationen in $\mu\text{g}/\text{g}$ Frischgewicht	
			Mittelwert	Schwankungsbereich
16-	6	Leber	6,1 $\pm$ 1,3	4,3 - 7,4
ca. 70				
55	1	Milz	0,39	-
16	1	Milz	0,65	-
16	1	Niere	1,3	-
36	1	Pankreas	0,45	-

Tabelle 21:

Die Kobaltkonzentration in den Geweben von kleinen Kindern
(in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebefrischgewicht)

Gewebe	Alter	Geschlecht	Kobaltkonzentration in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht
<u>Leber</u>	4 Stunden	♀	1,4
	6 Stunden	♀	0,6
	13 Tage	♂	0,8
	2 Jahre	♂	5,3
<u>Niere</u>	2 Jahre	♂	1,15
	6 Stunden	♀	0,22
	13 Tage	♂	0,26
<u>Milz</u>	6 Stunden	♀	0,35
	13 Tage	♂	0,19
	2 Jahre	♂	0,42
<u>Pankreas</u>	6 Stunden	♀	0,21
<u>Thymus</u>	6 Stunden	♀	0,073
<u>Gehirn</u>	6 Stunden	♀	0,013
<u>Neben- niere</u>	6 Stunden	♀	0,31

Aus den beiden Tabellen ist ersichtlich, daß die Kobaltverteilung in den kindlichen Geweben sich von der der Erwachsenen unterscheidet, wobei besonders auffällt, daß die Leber neugeborener Kinder viel niedrigere Kobaltkonzentrationen enthielt als die Erwachsener. Aus Tabelle 10 und Tabelle 20 ging hervor, daß die Kobaltkonzentrationen bei Erwachsenen sich von einem Mittelwert von $0,03 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ im Serum bis zu $7 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Gewebefrischgewicht in der Leber erstreckten.

Tabelle 22:

Von anderen Autoren aufgestellte Normalwerte, die der Arbeit von P a r r und T a y l o r (1964) entnommen wurden.

Gewebe	Methode der Analyse	Kobaltkonzentration (in $\mu\text{g}/100\text{ g}$) Gewebefrischgewicht	Autoren
Leber	C	126	Butt, Nusbaum, Gilmour und Didio (1960)
	A	30	Leddicotte (1959)
	C	16	Gulko (1961)
	A	16	Koch und Mitarb. (1956)
	C	12	Heyrovsky (1952)
	C	2,9 - 7,5	Zizum (1957)
	S	5,0	Tipton (1960)
	A	4,3 - 7,4	Parr und Taylor (1964)
Niere	A	6,0	Koch und Mitarb. (1956)
	C	51	Butt und Mitarb. (1960)
	C	25	Bertrand u. Macheboeuf (1925)
	A	20	Leddicotte (1959)
	S	5	Tipton (1960)
	A	1,3	Parr und Taylor (1964)
Milz	C	83	Butt und Mitarb. (1960)
	C	47	Bertrand u. Macheboeuf (1925)
	A	10	Leddicotte (1959)
	A	3	Koch und Mitarb. (1956)
	S	5	Tipton (1960)
	A	0,39 - 0,65	Parr und Taylor (1964)

Die Methoden der Analyse waren folgende:

A = Aktivierungsanalyse

C = Kolorimetrie

S = Spektrographie

Nach Angaben von G u l k o (1961) betrug der Mittelwert des Kobaltgehaltes in der Lunge bei 10 gesunden Personen $6,2 \pm 1,16 \mu\text{g}/100 \text{ g}$, im Magen $5,2 \pm 1,26 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht.

Die von V o l k o v (1963) ermittelten Kobaltnormalwerte verschiedener Organe sind in Tabelle 23 aufgezeigt.

Tabelle 23:

Die normale Kobaltkonzentration in verschiedenen inneren Organen (in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht)

Organ		Anzahl der Fälle	Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht
Aorta	Mittelwert	18	$7,8 \pm 2,67$
	Schwankungsbereich		$3,2 - 12,9$
Leber	Mittelwert	16	$9,47 \pm 2,47$
	Schwankungsbereich		$5,25 - 16,0$
Herzmuskel	Mittelwert	12	$10,18 \pm 4,35$
	Schwankungsbereich		$7,7 - 22,2$
Nebenniere	Mittelwert	14	$12,34 \pm 8,3$
	Schwankungsbereich		$3,6 - 29,0$
Pankreas	Mittelwert	18	$7,1 \pm 2,68$
	Schwankungsbereich		$4,25 - 13,5$
Niere	Mittelwert	18	$7,63 \pm 3,9$
	Schwankungsbereich		$3,7 - 17,2$

K o l o m i i t s e v a (1961) untersuchte den Gehalt an Kobalt im Gewebe von 41 normalen Schilddrüsen, die nach gerichtsmedizinischen Sektionen gewonnen wurden. Der Gehalt dieses Mikroelements betrug nach ihren Ermittlungen $25,2 \mu\text{g} \%$ Gewebefrischgewicht. Außerdem fand sie, daß das Kobaltjod in der normalen Schilddrüse sich gleichmäßig wie 1 : 164 verhält.

Mit der Gammastrahlen-Spektrometrie erforschten S ö - r e m a r k und L u n d b e r g (1964) die Kobaltkonzentrationen im normalen Zahnschmelz. Die Werte wurden an 15 gesunden Zähnen von 14 - 16 Jahre alten Knaben und Mädchen bestimmt, es ergab sich daraus eine mittlere Kobaltkonzentration von $0,00024 \%$ pro Zahntrockengewicht mit einer Standardabweichung von $\pm 0,00011$.

VII. K o b a l t b i l a n z

1. Resorption

Nur wenige Angaben fanden sich in der Literatur über die Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Kobalt. Nach W e i s s b e c k e r (1957) wird Kobalt in zwei- und dreiwertiger Form bei den untersuchten Tierarten und beim Menschen in ziemlich ähnlicher Weise resorbiert. Hinsichtlich der oralen Resorption von Kobalt ist die Wasserlöslichkeit und die Fähigkeit mit den verschiedenen, im Magen-Darmtrakt vorkommenden Radikalen lösliche Verbindungen herzustellen entscheidend, wobei den dreiwertigen Kobaltverbindungen die eigentliche Kobaltwirkung fehlt, wenn im Organismus keine Aufspaltung und Reduzierung erfolgt. Nach anderen Angaben (S c h ü t t e, 1954) wird Kobalt ausschließlich als zweiwertiges Jon resorbiert.

Als Hauptort der Resorption wurde von W e i s s b e c k e r der Dünndarm, und zwar nur der dem Darmlumen zugewandte Teil der Zylinderzellen des Dünndarmepithels bezeichnet, wie aus histochemischen Versuchen mit dem von dem Autor allerdings als sehr fragwürdig charakterisiertem, Ammonsulfidnachweis gefolgert wurde. Jedoch wurde auch eine Aufnahme durch den Dickdarm nachgewiesen. In welcher Form Kobalt nach der Resorption transportiert wird, ist unbekannt.

2. Ausscheidung

a) nach peroraler Zufuhr

K e m k a und T a r a b a (1964) fanden bei Versuchen an Schafen heraus, daß Kobalt bei peroraler Verabreichung hauptsächlich durch den Kot (84,4 %) und in geringem Umfang durch den Urin (10,8 %) ausgeschieden wurde.

Von W e i s s b e o k e r wurde angegeben, daß oral resorbiertes Kobalt beim Menschen etwa zu 8 %, beim Rind aber nur zu 0,5 % im Urin wieder erscheint. Nach S c h ü t t e wird oral zugeführtes Kobalt zum größten Teil unresorbiert mit dem Kot wieder ausgeschieden und nur 0,6 % der aufgenommenen Menge treten im Urin auf. Die tägliche Kobaltausscheidung im Urin wurde mit 0,03 mg/Tag beim Menschen beziffert. (W e r l e und S c h i e v e l b e i n, 1954).

Von dem, in der Arbeit von S h u t t l e w o r t h und seinen Mitarbeitern (1961) zitierten Autor U n d e r w o o d ist die Kobaltaufnahme eines Erwachsenen bei reichlich variiertem Kost auf 50 - 80 µg/Tag geschätzt worden, wovon zwei Drittel, hauptsächlich im Urin, wieder ausgeschieden werden soll.

R i p a k (1961) untersuchte die Kobaltbilanz an zwei Gruppen von Kindern von 6 und 7 Jahren, wobei jede Gruppe 6 Kinder umfasste und sich die Beobachtungen über eine Zeitdauer von 5 Tagen erstreckten. Die Bestimmung des Kobalts bei diesen Versuchen erfolgte nach der Methode von M a l j u g a. Die erhaltenen Ergebnisse zeigten, daß Kinder von 6 - 7 Jahren bei gewöhnlicher Ernährung täglich 40 - 42 µg Kobalt aufnehmen. Die Ausscheidung geschah vor allem durch die Faeces (92 - 95 %) und nur

zum geringen Teil mit dem Urin. Weiterhin bestand nach den Untersuchungen des Autors bei vernünftiger und hochwertiger Ernährung der Kinder eine positive Kobaltbilanz mit einem Durchschnittswert von etwa 1,97 μg (0,075 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht). R i p a k zog daraus den Schluß, daß eine Zufuhr von 40 - 42 μg Kobalt zusammen mit hochwertiger Nahrung für die Bedürfnisse eines jungen, wachsenden Organismus ausreiche.

b) nach parenteraler Zufuhr

Aus der Arbeit von K e m k a und T a r a b a (1964) ist zu entnehmen, daß Kobalt nach parenteraler Verabreichung bei Schafen im Gegensatz zur oralen Aufnahme hauptsächlich durch den Urin (77,7 %) und nur in geringem Umfang durch den Kot (8 %) ausgeschieden wurde.

Nach intravenöser Injektion von radioaktivem Kobalt bei Hunden mit Gallen- und Pankreasfisteln erschienen erhebliche Mengen des Isotops in der Galle, nicht aber im Pankreassekret. Wichtig ist jedoch, daß auch bei diesen Versuchen die Hauptmenge des Kobalts mit dem Urin (60 %) ausgeschieden wurde, mit dem Kot dagegen nur 32 %.

W e i s s b e o c k e r fand, daß intravenös zugeführtes Kobalt bei Mensch und Tier in den ersten 24 Stunden hauptsächlich durch den Urin und nur zu 20 - 30 % durch die Faeces eliminiert wurde. Ferner wurde eine beachtliche Ausscheidung durch die Galle festgestellt. Eine vermutete Ausscheidung durch den Dickdarm ist, wie dargelegt wurde, noch nicht bewiesen. Bei F l a s c h e n t r ä g e r und L e h n a r t z (1954)

Bei S c h ü t t e (1954) wird ebenfalls auf eine Kobaltausscheidung durch die Galle hingewiesen.

Ergänzend ist zu bemerken, daß Kobalt bei parenteraler Zufuhr rasch abtransportiert wird und sehr schnell aus der Blutbahn verschwindet. (W e i s s b e c k e r, 1957, S c h ü t t e, 1954).

3. Verteilung

Nach S c h ü t t e wird Kobalt nach der Resorption vor allem in der Leber, Galle, Niere und Pankreas abgelagert, wobei die Konzentration in diesen Organen in wenigen Tagen wieder absinkt, was auf eine mögliche Ausscheidungsfunktion dieser Organe hindeuten könnte. Versuche zeigten, daß injiziertes radioaktives Kobalt bei Ratten rasch in die Leber überging, wie die gemessene Menge von 31 % des injizierten Stoffes in der Leber 30 Minuten nach der Injektion bewies. 24 Stunden später war diese Menge auf 6 % abgesunken, nachdem die Hauptmenge inzwischen mit dem Urin ausgeschieden worden war. Bei Rindern wurde nach oraler Zufuhr von radioaktivem Kobalt nach 10 Tagen 0,25 % der verabreichten Dosis in der Leber wiedergefunden, nach intravenöser Injektion 1 % nach 20 Tagen.

Im Gegensatz zur Ablagerung fand sich eine echte Kobaltspeicherung in den Nebennieren, in der Thymusdrüse und im Knochenmark (S c h ü t t e, 1954).

VIII. V e r ä n d e r u n g e n d e s K o b a l t - g e h a l t e s b e i E r k r a n k u n g e n

1. Anämie

W y s o c k i und Mitarbeiter (1960) befaßten sich mit der Beobachtung des Verhaltens des Kobaltspiegels im Blut unter pathologischen Zuständen, vor allem bei der Anämie.

Tabelle 24:

Der Kobaltgehalt im Blutplasma und in den Erythrozyten bei Kranken mit lang anhaltender Anämie nach Blutstürzen
(in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

Unter- suchte Patienten	Hb in g %	Erythro- zyten in Millio- nen	Eisen in $\mu\text{g}/$ 100 ml Serum	Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$		Art der Erkrankung
				Plasma	Erythro- zyten *)	
1	12,5	3,55	83	0,015	0,034	
2	12,3	3,60	123	0,015	0,037	blutendes Magen-
3	10,0	3,45	44	0,014	0,031	oder Duodenal-
4	9,3	2,92	35	0,014	0,032	ulcus
5	10,7	3,10	78	0,007	0,039	
6	9,8	3,0	102	0,013	0,035	
7	13,3	3,89	72	0,012	0,030	
8	11,8	3,28	73	0,013	0,032	
9	8,7	2,48	45	0,009	0,029	periportale Le-
10	12,2	3,27	119	0,007	0,036	bercirrhose
11	7,7	2,61	54	0,014	0,033	Oesophagus-
12	8,8	2,50	155	0,009	0,031	varizen
13	7,2	3,05	44	0,012	0,029	Myome d. Gebärmutter
	10,3	3,13	79	0,012	0,033	Durchschnittswert

*) Die Angabe von $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Erythrozyten ist ungewöhnlich, wahrscheinlich ist $\mu\text{g}/100\text{ g}$ Erythrozyten gemeint.

Die Beobachtungen umfassen 13 Fälle, darunter 8 Kranke mit blutendem Magen- bzw. Duodenalulcus, 3 mit anhaltenden Blutungen infolge von Uterusmyomen und 2 mit sich wiederholenden Blutstürzen aus Oesophagusvarizen aufgrund einer Lebercirrhose vom Typ Laennec. Die Bestimmungen wurden vor Beginn der Therapie durchgeführt, wobei das Blut den Kranken im nüchternen Zustand entnommen wurde. Die quantitative Auswertung des Kobaltspiegels erfolgte nach einer im Kapitel Normalwerte (Wysocki, 1960.) genannten Methode. Bei allen Kranken lag ein unterschiedlich starker Grad von Anämie vor. Der durchschnittliche Gehalt an Hämoglobin betrug 10,3 g %, die Anzahl der Erythrozyten 3.130.000. Der Eisenspiegel im Blutserum war im allgemeinen gesenkt, zuweilen ganz beträchtlich. Durchschnittlich betrug er 79 μ g in 100 ml Serum, während er bei parallelen Bestimmungen bei gesunden Menschen 141 μ g % ausmachte. Der Kobaltgehalt der Erythrozyten war im allgemeinen nur mäßig gesenkt (0,029 - 0,039 μ g %), durchschnittlich betrug er 0,033 μ g %. Der Kobaltgehalt im Blutplasma dagegen war erheblich verringert (0,007 - 0,015 μ g %), durchschnittlich betrug er 0,012 μ g %. Aus einem Vergleich mit den Durchschnittswerten gesunder Personen (siehe Kapitel Normalwerte, Wysocki und Mitarbeiter, 1960) geht deutlich hervor, daß der Kobaltspiegel bei Kranken mit lang anhaltender Anämie nach Blutstürzen durchschnittlich im Blutplasma um 26,5 % und in den Blutkörperchen um 10,8 % gesenkt ist. Darüber hinaus zeigte die Analyse der einzelnen Ergebnisse, daß die Senkung des Kobaltgehaltes der Blutkörperchen oft in keiner Beziehung zu dessen gleichzeitiger Verringerung im Blutplasma und umgekehrt steht. Außerdem ergab sich, daß zwar der Senkung des Eisenspie-

gels im Serum eine Verringerung des Kobaltgehaltes folgte, aber trotzdem keine exakte Parallelität zwischen diesen Veränderungen bestand. Eine Beziehung zu dem Schweregrad der bestehenden Anämie konnte gleichfalls nicht ermittelt werden.

Eine ähnliche Senkung des Kobaltspiegels im Blut bei Patienten mit einer Anämie im Zusammenhang mit chronischen rheumatischen Erkrankungen wurde ebenfalls von Wysocki und Mitarbeiter (1960) in einer anderen Arbeit dargelegt.

Tabelle 25:

Der Kobaltgehalt in den Erythrozyten und im Blutplasma bei Patienten mit einer Anämie im Zusammenhang mit chronischen rheumatischen Erkrankungen (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

Unter- suchte Pati- enten	Hb in g %	Erythro- zyten in Millionen	Eisen in $\mu\text{g}/$ 100 ml Serum	Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$		Art der Erkrankung
				Plasma	Erythro- zyten *)	
1	9,8	3,21	146	0,009	0,032	chron. rheumat.
2	9,2	2,67	181	0,015	0,034	Myocarditis
3	9,7	3,62	45	0,015	0,031	rheumatische
4	14,7	4,04	84	0,013	0,033	Endocarditis
5	11,3	3,24	106	0,014	0,032	chronische
6	12,7	3,69	149	0,012	0,029	rheumatische
7	11,8	3,65	103	0,013	0,031	Polyarthrit
8	12,3	3,77	120	0,014	0,031	
9	10,8	3,75	52	0,017	0,031	
10	12,3	3,60	54	0,014	0,032	
11	13,8	3,64	166	0,009	0,035	primär
12	10,8	3,29	87	0,011	0,029	chronische
13	9,8	2,97	80	0,015	0,034	Polyarthrit

14	12,2	3,60	92	0,013	0,030	Spondylitis
15	12,5	3,15	50	0,013	0,031	ankylopoetioa
16	10,2	2,84	100	0,014	0,032	Arthritis
17	11,7	3,54	80	0,013	0,031	derformans
	11,5	3,43	100	0,013	0,032	Durchschnitts- wert

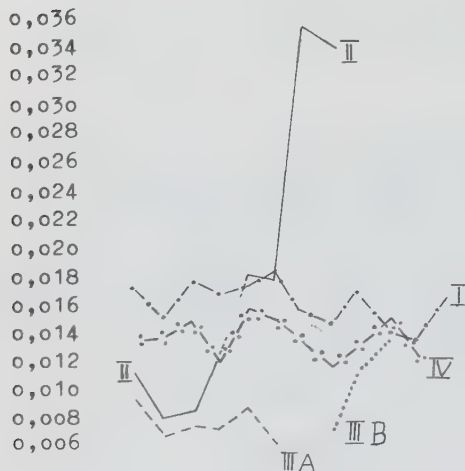
*) Die Angabe von $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Erythrozyten ist ungewöhnlich, wahrscheinlich ist $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Erythrozyten gemeint.

Die Beobachtungen beziehen sich auf 17 Fälle. Der durchschnittliche Hämoglobingehalt betrug 11,5 g %, die Anzahl der Erythrozyten 3.430.000. Auch hier war der Eisenspiegel im Blutserum, manchmal wiederum ganz beträchtlich, gesenkt. In ungefähr 50 % der Fälle lag der Kobaltgehalt von Plasma und Erythrozyten unter der niedrigsten Grenze der Norm, durchschnittlich betrug er in den Erythrozyten 0,032 $\mu\text{g} \%$ und im Blutplasma 0,013 $\mu\text{g} \%$. Auffallend niedrig waren die Plasmawerte bei 2 Patienten: einem Fall von chronischer rheumatischer Myokarditis und einem Fall rheumatoider Arthritis (jeweils 0,009 $\mu\text{g} \%$). Eine Beziehung zwischen der Senkung des Kobaltgehaltes der Blutkörperchen, der gleichzeitigen Verringerung im Blutplasma, der Senkung des Eisenspiegels im Serum und dem Schweregrad der Anämie konnte auch hier nicht ermittelt werden. Aus einem Vergleich mit den Normalwerten geht hervor, daß der Kobaltspiegel bei Patienten mit einer Anämie im Zusammenhang mit chronischen rheumatischen Erkrankungen im Blutplasma um 19,8 % und in den Erythrozyten um 13,9 % durchschnittlich erniedrigt ist.

In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 1962 untersuchten Wysocki und Mitarbeiter den Kobaltgehalt im Plasma von Patienten mit perniziöser Anämie, Postresektionssyndromen und chronischer Gastritis.

Skizze 3

Der Kobaltspiegel im Plasma von Patienten mit perniziöser Anämie, Postresektionssyndromen und chronischer Gastritis (in $\mu\text{g } \%$)



- I. -.-.-.- Norm
 II. _____ perniziöse Anämie
 III. Postresektionssyndrome:
 ----- A - nach vollständiger Magenresektion
 B - nach partieller Magenresektion
 IV. -:-:-:- chronische Gastritis

Bei den Patienten mit perniziöser Anämie handelte es sich um 4 Personen, die nie zuvor in Behandlung gewesen waren; bei den übrigen 4 Personen hatte man eine Bestimmung des Kobaltspiegels in der Zeit der Remission im Verlauf einer fortgeschrittenen Therapie mit Vitamin B₁₂ durchgeführt.

Bei den Fällen mit Postresektionssyndromen waren es 6 Kranke, bei denen man vor 4 - 8 Jahren den Magen wegen Krebs vollständig reseziert hatte und 3 Kranke, bei denen man wegen chronischen Ulcus den Magen zum Teil reseziert hatte. Die 11 Patienten mit chronischer Gastritis zeigten einen unterschiedlichen Grad des Magensäuremangels bis zu völliger Anacidität. Bei 5 von ihnen hatte man eine erneute Kobaltbestimmung nach Verlauf einiger Beobachtungs- und Behandlungswochen vorgenommen. Folgende Ergebnisse waren dabei ermittelt worden:

Bei der nichtbehandelten perniziösen Anämie, die mit einem beträchtlichen Schweregrad verlief, war der Kobaltgehalt im Plasma niedrig und betrug in den einzelnen Fällen 0,008 - 0,012 $\mu\text{g} \%$. Bei den übrigen Kranken, bei denen man eine Bestimmung zur Zeit der klinischen und hämatologischen Besserung nach einer Behandlung mit Vitamin B₁₂ vorgenommen hatte, mit einem deutlichen Übergewicht der Normoblasten über die Megaloblasten und einer Senkung des Eisenspiegels im Serum anstelle der ursprünglichen Hypersiderämie, zeigte sich ein Anstieg des Kobaltspiegels im Blut; in 2 Fällen war er besonders hoch (0,034 $\mu\text{g} \%$).

Wenn wegen Krebs der Magen vollständig reseziert worden war, war der Kobaltspiegel bei diesen Patienten ebenfalls sehr niedrig und betrug 0,006 - 0,01 $\mu\text{g} \%$, durchschnittlich 0,008 $\mu\text{g} \%$. Der Spiegel war dabei völlig unabhängig von dem Grad der Anämie und der Hyposiderämie.

Nach einer partiellen Magenresektion wegen chronischem Ulcus betrug der Kobaltspiegel im Blutplasma in den einzelnen Fällen 0,007; 0,012 und 0,013 $\mu\text{g} \%$. Trotz recht beträchtlicher Unterschiede des Kobaltgehaltes zeigten

alle Kranken einen ähnlichen Grad der Anämie und der Hyposiderämie.

Im Gegensatz zu der perniziösen Anämie und zu den Post-resektionssyndromen war der Kobaltspiegel bei Kranken mit chronischer Gastritis im Plasma nur geringfügig gesenkt im Vergleich zu den Werten, die man bei gesunden Menschen vorfindet. Er betrug durchschnittlich 0,014 $\mu\text{g } \%$, bei einzelnen unbedeutenden Abweichungen von 0,012 - 0,015 $\mu\text{g } \%$.

Über Veränderungen der Spurenelemente, unter anderem auch des Kobalts im Blut ebenfalls bei Patienten mit hyperchromer oder hypochromer Anämie berichtete auch S z u s t o w (1961). Die Untersuchungen wurden sowohl mit einer spektrographischen als auch einer kolorimetrischen Methode durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 26 und 27 festgehalten.

Tabelle 26:

Der durchschnittliche Kobaltspiegel (M) und die durchschnittliche quadratische Abweichung (G) im Blut von Kranken mit hyperchromer Anämie zu verschiedenen Beobachtungsperioden (in $\mu\text{g } \%$)

Beobachtungs- perioden	Kobaltgehalt im Blut M $\pm$ G $\mu\text{g } \%$	
	spektrographische Messung	kolorimetrische Messung
vor der Behandlung	3,5 $\pm$ 3,1 0,4 - 6,6	3,03 $\pm$ 2,50 0,53 - 5,53
während der Behandlung	4,5 $\pm$ 4,2 0,3 - 8,7	4,80 $\pm$ 2,88 1,94 - 7,70
nach der Behandlung	9,9 $\pm$ 5,4 4,5 - 15,3	8,49 $\pm$ 3,30 5,19 - 12,79

Tabelle 27:

Der durchschnittliche Kobaltspiegel (M) und die durchschnittliche quadratische Abweichung (σ) im Blut von Kranken mit hypochromer Anämie zu verschiedenen Beobachtungsperioden (in $\mu\text{g } \%$).

Beobachtungs- perioden	Kobaltgehalt im Blut	
	M $\pm$ $\sigma/\mu\text{g } \%$	
	spektrographische Messung	kolorimetrische Messung
vor der Behandlung	5,0 $\pm$ 4,0 1,0 - 9,1	5,86 $\pm$ 2,84 3,02 - 8,70
während der Behandlung	5,6 $\pm$ 4,1 1,5 - 9,7	6,00 $\pm$ 2,49 3,51 - 8,49
nach der Behandlung	11,5 $\pm$ 6,3 5,2 - 17,8	9,12 $\pm$ 3,60 5,52 - 12,72

2. Magenresektion

Über den Einfluß einer Magenresektion auf den Kobaltgehalt im Blut wurden auch von S u l i m a (1962) Werte angegeben. Die von ihr ermittelten Resultate sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28:

Die Veränderungen des Kobaltgehaltes im Blut nach
Magenresektion (in $\mu\text{g } \%$)

Unter- suchte Pati- enten	Diagnose	Kobaltgehalt im Blut (in $\mu\text{g } \%$)					
		vor der Opera- tion	während der Ope- ration	nach der Operation			10 - 12 Monate nach der Operation
				3.-4. Tag	10. Tag	20. Tag	
1	Magenver- letzung, organische bedingte Stenose des Magen- ausgangs	8,2	4,7	5,2	2,1	—	2
2		3,3	3,3	5,5	4,6	1,8	7,2
3		4,2	2,9	2,7	1,8	—	3,3
4		15,8	6,2	2,9	3,4	—	2
5		8,7	4,7	3,5	4,8	—	2,5
6		7,6	3	3	2	—	2,8
7		10,7	3,9	12,6	4,4	2,5	—
8		3,1	2,3	4,6	2	2,1	—
9		5,3	4,7	6,7	2,9	2,2	—
10	Magendurch- bruch	5	3,1	5,5	4,7	—	1,3
11		9,2	3,4	7	3,3	2,5	4,7
12		7,7	2,1	4,6	3,1	—	—
13		5,2	2	5	3,6	1,5	—
14		8,2	2	4,2	2,2	2	—
15		2,3	2,3	2,4	1,9	2	—
16		5,6	4,6	2,3	1,4	2,4	—
17		9	2,4	5,2	2,9	—	—
18		12	5,5	7,1	2,08	—	—
19	Verletzung des Zwölf- finger- darms	10,8	2,8	4	1,3	—	—
20		7,8	4,7	3,7	4,1	—	6,8

Die durch eine kolorimetrische Methode erhaltenen Werte bezeugen das Absinken des Kobaltspiegels im Blut und damit den bedeutenden Einfluß der Magenresektion. Bei einer weiteren Untersuchung wurde außerdem von der Autorin festgestellt, daß die Abnahme des Kobaltgehaltes im Blut mit der parallelen Entwicklung einer Anämie einherging.

3. Leukose

N a l i m o v a (1963) untersuchte den Kobaltgehalt im Blut von an Leukose erkrankten Kindern. Die Tabelle 29 zeigt den Kobaltgehalt während der verschiedenen Perioden der Krankheit. Die Bestimmung des Kobaltgehaltes wurde kolorimetrisch unter Verwendung des Nitroso.- R - Salzes durchgeführt. Als Kontrolle diente das Blut von 18 gesunden Kindern.

Tabelle 29:

Der Kobaltgehalt im Blut von an Leukose erkrankten Kindern während verschiedener Perioden der Krankheit (in $\mu\text{g} \%$)

	Anzahl d. untersuch- ten Kinder	Mittel- wert	Mittlere quadrat. Abweichung	Wahr- schein- lich- keit	Schwan- kungs- bereich
Gesunde	18	7,6	2,6	-	-
Periode aus- geprägter Symptome	79	9,4	4,2	2,3	-
Schlußphase	17	5,1	3,35	4,6	-
Remissions- phase	5	8,3	-	-	5,5-11,9

Den Werten ist zu entnehmen, daß der Kobaltgehalt im Blut von an Leukose erkrankten Kindern in der Periode der ausgeprägten Krankheitserscheinungen sowohl normal als auch erhöht oder erniedrigt sein kann. Dagegen sank mit der Entwicklung des pathologischen Prozesses und der Verschlechterung des Zustandes der kindlichen Patienten der Kobaltspiegel im Blut.

4. Arteriosklerose

V o l k o v (1963) befaßt sich mit dem Kobaltgehalt der inneren Organe und des Blutes bei Patienten mit Arteriosklerose, da bisher trotz Andeutungen in der Literatur über einen direkten Einfluß einiger Spurenelemente auf den Fett- und besonders auf den Lipidstoffwechsel, auf dieses Problem nur wenig Aufmerksamkeit gelenkt worden war. Nach T e n n e n t und Mitarbeiter (1958) unterdrückt nämlich Kobalt die Synthese des Cholesterols, wenn es einem Homogenat von Rattenleber zugefügt wird. Diese Autoren stellen fest, daß der Cholesterolgehalt im Serum beträchtlich absank, wenn Kobaltchlorid mit der Nahrung gegeben wurde; bei parenteraler Gabe stieg es dagegen an.

Die Beobachtungen von V o l k o v hinsichtlich des Kobaltgehaltes der inneren Organe betrafen 72 Personen (36 Männer und 36 Frauen), die im Alter zwischen 40 und 79 Jahren verstorben waren. Alle hatten die gleiche Stufe der Arteriosklerose erreicht mit dem Hauptschaden an der Aorta und den Koronargefäßen sowie mit Anzeichen einer Kardiosklerose und chronischer Koronarinsuffizienz. Der Arteriosklerosegrad der verstorbenen Personen wurde nach der Methode von T e j a d a, S t r o n g und M c G i l l auf der Grundlage der arteriosklerotischen Veränderungen an der Aorta in Beziehung zu dem Aufbau des arteriosklerotischen Profils der Aorta bewertet. Zur quantitativen Bestimmung des Kobaltgehaltes wurde die Methode von S e n d e l benutzt. Zur Kontrolle dienten 18 Personen, die an den Folgen eines Unfalles verstorben waren.

Tabelle 30:

Der Kobaltgehalt innerer Organe bei Patienten mit
Arteriosklerose (in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht)

Organ			Anzahl der Fälle	Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht	
Aorta	Kontroll- gruppe	Mittelwert	18	7,8	$\pm 2,67$
		Schwankungs- bereich		3,2	- 12,9
	Patienten	Mittelwert	18	8,4	$\pm 3,63$
		Schwankungs- bereich		2,5	- 14,1
Leber	Kontroll- gruppe	Mittelwert	16	9,47	$\pm 2,47$
		Schwankungs- bereich		5,25	- 16,0
	Patienten	Mittelwert	18	9,96	$\pm 2,55$
		Schwankungs- bereich		4,0	- 14,0
Herz- muskel	Kontroll- gruppe	Mittelwert	12	10,18	$\pm 4,35$
		Schwankungs- bereich		7,7	- 22,2
	Patienten	Mittelwert	14	10,43	$\pm 3,46$
		Schwankungs- bereich		5,8	- 16,0
Neben- niere	Kontroll- gruppe	Mittelwert	14	12,34	$\pm 8,3$
		Schwankungs- bereich		3,6	- 29,0
	Patienten	Mittelwert	12	16,8	$\pm 9,65$
		Schwankungs- bereich		4,7	- 37,6
Pankreas	Kontroll- gruppe	Mittelwert	18	7,1	$\pm 2,68$
		Schwankungs- bereich		4,25	- 13,5
	Patienten	Mittelwert	13	8,94	$\pm 4,1$
		Schwankungs- bereich		4,1	- 18,8
Niere	Kontroll- gruppe	Mittelwert	18	7,63	$\pm 3,9$
		Schwankungs- bereich		3,7	- 17,2
	Patienten	Mittelwert	18	7,48	$\pm 2,64$
		Schwankungs- bereich		3,44	- 12,2

Die Vermehrung der Kobaltkonzentrationen in den inneren Organen, auf die Tabelle 30 schließen lassen könnte, war jedoch in allen Fällen statistisch unzuverlässig (Signifikanz < 2)

Die von V o l k o v gefundenen Werte des Kobaltgehaltes im Blut bei Patienten mit Arteriosklerose sind in Tabelle 31 dargestellt. Zur Kontrolle dienten die Normalwerte von 20 Blutspendern.

Tabelle 31:

Der Kobaltgehalt im Plasma und in den Erythrozyten bei Patienten mit Arteriosklerose (in $\mu\text{g } \%$)

	Kobaltgehalt (in $\mu\text{g } \%$)	
	Plasma	Erythrozyten
<u>Kontrollgruppe</u>		
Mittelwert	11,56 $\pm$ 2,9	6,08 $\pm$ 2,26
Schwankungsbereich	7,3 - 16,5	2,7 - 11,2
Anzahl der Fälle	20	20
<u>Patienten</u>		
Mittelwert	11,05 $\pm$ 6,8	7,74 $\pm$ 4
Schwankungsbereich	3,4 - 32	1,8 - 22
Anzahl der Fälle	61	67
Abweichung vom Normalgehalt	- 0,55	+ 1,66
Signifikanz	0,5	2,34

Die in der Tabelle gegebenen Werte zeigen einen beträchtlichen Anstieg des Kobaltspiegels in den Erythrozyten (der Unterschied zwischen den 2 Durchschnittswerten war 2,34 mal größer als der Durchschnittsfehler), aber keine signifikante Veränderung im Plasma.

5. Sklerom

M j a k i n n i k o v a (1963) fand bei 60 % von 51 an Sklerom erkrankten Patienten eine Erhöhung des Kobaltgehaltes im Blut, wobei der Kobaltgehalt bei 40 Patienten vor der Therapie und bei 11 Patienten nach der Therapie mit Streptomycin bestimmt wurde. Der Untersuchung wurden Kranke mit verschiedenen Formen des Skleroms unterzogen, wozu Personen ausgewählt worden waren, die nicht zur gleichen Zeit auch noch an anderen Erkrankungen litten. Die Untersuchung der Frauen wurde in der nichtmenstruellen Periode vorgenommen. Bei allen diesen, sich in klinischer Behandlung befindlichen Kranken wurden serologische Reaktionen auf das Sklerom durchgeführt sowie bakteriologische Untersuchungen des Nasenschleims und von Rachenabstrichen auf Fris-Volkovoc Stäbchen. Der quantitative Kobaltgehalt wurde mittels der von S e n d e l beschriebenen kolorimetrischen Methode durchgeführt. Der Kobaltgehalt im Blut von an Sklerom erkrankten Patienten ist in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32:

Der Kobaltgehalt im Blut von Skleromkranken (in $\mu\text{g } \%$)

	Kobaltgehalt im Blut		
	vermindert	normal	erhöht
Anzahl der Patienten	12	4	24
Mittelwert in $\mu\text{g } \%$	5,2	9,8	23,3
Mittlere quadratische Abweichung	1,3	-	7,4
Schwankungsbereich	3,1 - 6,2	9,3 - 10,7	12,5 - 37,5
Mittlerer Fehler	0,4	-	1,5

Einzelne Fälle mit normalem Kobaltgehalt wurden außer bei der diffus-infiltrativen Form bei allen Formen des Skleroms beobachtet. Bei der diffus-infiltrativen und der narbigen Form entsteht demgegenüber vorwiegend eine Erhöhung der Kobaltkonzentration, wie aus der Tabelle 33 zu entnehmen ist.

Tabelle 33:

Der Kobaltgehalt im Blut in Abhängigkeit von der Form des Skleroms (in $\mu\text{g } \%$)

Form des Skleroms	normaler Kobaltgehalt im Blut		verminderter Kobaltgehalt im Blut		erhöhter Kobaltgehalt im Blut	
	Anzahl der Fälle	Co-Gehalt in $\mu\text{g } \%$	Anzahl der Fälle	Co-Gehalt in $\mu\text{g } \%$	Anzahl der Fälle	Co-Gehalt in $\mu\text{g } \%$
atrophisch	2	10,3	4	5,1	6	19,7
narbig	1	9,3	4	4,6	3	29,1
knotig-infiltrativ	1	9,3	3	5,8	8	22,2
diffus-infiltrativ	-	-	1	6,2	7	25

Von den 11 Skleromkranken, bei denen der Kobaltgehalt im Blut nach einer Therapie mit Streptomycin bestimmt wurde, ließ sich feststellen, daß sich bei 3 Patienten der Kobaltgehalt nach der Behandlung mit Streptomycin normalisierte, während er sich bei 5 Patienten erniedrigte und bei 3 Patienten erhöhte. Aus Tabelle 34 sind die gefundenen Werte ersichtlich.

Tabelle 34:

Der Kobaltgehalt im Blut von 11 Skleromkranken nach der Behandlung mit Streptomycin (in $\mu\text{g } \%$)

Form des Skleroms	Therapie mit Streptomycin in g	Kobaltgehalt im Blut in $\mu\text{g } \%$	
		vor der Behandlung	nach der Behandlung
atrophisch	20	10	18,7
atrophisch	39	12,5	9,3
atrophisch	20	18,7	9,3
atrophisch	20	18,7	6,2
knotig-infiltrativ	20	3,1	6,2
knotig-infiltrativ	30	12,5	53,1
knotig-infiltrativ	40	31,2	6,2
knotig-infiltrativ	50	31,2	6,2
diffus-infiltrativ	20	6,2	10,7
narbig	38	6,2	31,2
narbig	37	25	6,2

6. Typhöse und paratyphöse Darmerkrankungen

M u c h a m e d o v a (1962) beschäftigte sich mit dem Kobaltstoffwechsel bei typhösen und paratyphösen Erkrankungen, wobei sie besonderes Interesse der Kobaltbilanz in der Dynamik der Krankheit bei unterschiedlich schwerem Verlauf widmete.

Zu diesem Zweck wurden 11 Patienten, bei denen die Diagnose klinisch und bakteriologisch gesichert war, untersucht. In 3 Fällen war die Krankheitsform leicht, in 5 mittelschwer und in 3 Fällen schwer. Die Kobaltbilanz wurde im Verlauf der 3 Tage des Höhepunktes der Krankheit und während der Rekonvaleszenz bestimmt und beschränkte sich auf die Feststellung der Kobaltmenge, die mit der Nahrung aufgenommen und durch Urin und Stuhl ausgeschieden wurde. Zur Kontrolle des Kobaltgehaltes im Urin wurde im Verlauf der dreitägigen Untersuchung die Urinmenge von je 24 Stunden gesammelt. Die Menge an Stuhl während der 3 Tage wurde durch Anfärbung festgestellt. Hierbei wurde "Karbolen" verwendet, und zwar wurde dem Patienten eine Dosis von 1,0 am Anfang und am Ende verabreicht. (Anmerkung: Dem Sinne nach muß es sich hier offenbar um ein Kohlepräparat mit der Dosis von 1 Komprette handeln). Der Kot wurde von dem Moment an festgehalten, da sich eine schwarze Färbung von der ersten Karbolendosis zeigte, bis sich die Färbung als Ergebnis der zweiten Entnahme von "Karbolen" am Ende der 24 Stunden des 3. Tages wiederholte.

Die Analyse der Angaben, die M u c h a m e d o v a im Laufe der Untersuchung der Kobaltbilanz bei unterschiedlich schwerem Verlauf herausarbeitete zeigte, daß in allen Formen der Erkrankung die Kobaltbilanz im Höhepunkt

der Krankheit negativ und in der Rekonvaleszenz positiv war. Je nach der Schwere der Krankheit zeigte sich die Bilanzstörung in der Krisis stärker ausgeprägt. Bei der leichten Erkrankungsform wurde im Höhepunkt der Krankheit weniger Kobalt an den jeweiligen Tagen ausgeschieden als eingenommen. Jedoch die Summe der Angaben für 3 Tage zeigte eine negative Kobaltbilanz, die bei einem Kranken - 14,84 μg , beim anderen - 6,54 μg , beim dritten - 8,84 μg oder - 17,4 %, - 28,4 % und - 24,6 % der aufgenommenen Menge darstellten.

Bei mittelschwerer Krankheit wurde während der Krisis in allen Fällen das Vorhandensein einer negativen Kobaltbilanz entdeckt: - 74,56 μg , - 22,46 μg , - 20,92 μg , - 73,61 μg oder im Verhältnis zum mit der Nahrung aufgenommenen Kobalt - 48,8 %, - 16,5 %, - 27,6 %, - 115,7 % und - 92 %. Wie auch bei der leichten Erkrankungsform gab es Fälle (2), bei denen im Verlauf von 24 Stunden ein Vorherrschen der aufgenommenen Kobaltmenge über die aus dem Organismus ausgeschiedene zu verzeichnen war. Bei der schweren Erkrankungsform wurde sowohl an einzelnen Tagen als auch während der ganzen Periode im Höhepunkt der Krankheit eine negative Kobaltbilanz festgestellt: - 96,5 μg , - 71,7 μg , - 29,4 μg oder - 171 %, - 276 %, - 131,4 % des mit der Nahrung aufgenommenen Kobaltgehaltes.

Die Periode der Rekonvaleszenz, wie schon oben erwähnt, wurde von einer positiven Kobaltbilanz begleitet, die während der 3 Tage folgende Werte bei der leichten Form zeigte: + 5,9 μg , + 160,63 μg , + 69,5 μg oder + 25 %, + 32 %, + 34 %.

Bei der mittleren Form: + 65,18 μg , + 86,5 μg , + 73,98 μg , + 101,5 μg oder + 13 %, + 44,4 %, + 36,6 %, + 40 %, + 13,4 %.

Bei der schweren Form: + 32 μ g, + 71,86 μ g, + 74 μ g oder + 11 %, + 15,7 %, + 11,6 %. Bei der schweren Erkrankung ist die positive Kobaltbilanz während der Rekonvaleszenz prozentual gesehen am niedrigsten, was anscheinend durch eine langsamere Wiederherstellung der pathologischen Veränderungen, die bei dieser Erkrankung vor sich gehen, bedingt ist. Auf diese Weise wurde eine bestimmte Gesetzmäßigkeit in der Störung der Kobaltbilanz bei typhösen und paratyphösen Erkrankungen festgestellt.

Das Auffinden kleiner Mengen Kobalt in den Organen von Leichen von an Typhus oder Paratyphus Verstorbenen wurde von der Autorin mit dem Vorhandensein einer negativen Kobaltbilanz während des Höhepunktes der Krankheit, die auch zu einer Kobaltverarmung in den Organen und im Gewebe führt, in Verbindung gebracht. Die Frage, weshalb sich während des Höhepunktes der Krankheit die Ausscheidung von Kobalt durch Urin und Stuhl, ungeachtet des Vorhandenseins einer negativen Bilanz in niedrigen Werten ausdrücke, glaubt M u c h a m e d o v a damit beantworten zu können, daß dies eben hier nicht nur durch die Störung der Funktionen im Kobalt-"Depot", sondern auch durch die Aufnahme von nur geringen Mengen Kobalt durch den Organismus mit der Nahrung als Folge des Appetitmangels unter dem Einfluß der typhösen Intoxikation und Störung der Resorption bedingt sei.

7. Nierenerkrankungen

Die Verteilung und Lokalisation von exogenem, anorganischen Kobalt im menschlichen Organismus wurde von Lindgren und Salmi (1968) untersucht, wobei der Lokalisation in der normalen und erkrankten Niere besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

Zwei im Sterben liegende Patienten mit gesunden Nieren und zwei mit weit fortgeschrittener Glomerulonephritis und schwerer renaler Anämie wurde $^{60}\text{CoCl}_2$ intramuskulär injiziert. Die Lokalisation und die quantitative Verteilung des Kobalts wurde autoradiographisch und mit scintillometrischen Methoden an Gewebeproben, die bei der Obduktion gewonnen worden waren, bestimmt. In normalen Nieren war das ^{60}Co in der Nierenrinde nahe dem corticomedullären Rand lokalisiert. Auch die Nieren mit Glomerulonephritis zeigten autoradiographisch eine Aktivität in der Rinde, aber an irregulären Stellen, mit gelegentlich ausgedehnten Bezirken ohne Aktivität in der corticomedullären Region. ^{60}Co war in den renalen Tubuluszellen sowohl von gesunden als auch von kranken Nieren vorhanden. Die größte Radioaktivität wurde in der Leber und der Niere retiniert. Kranke Nieren häuften beträchtlich weniger Aktivität an als normale Nieren. Die Radioaktivität, die in der Rinde normaler Nieren retiniert wurde, war beträchtlich größer als die in der Medulla. Es bestand darin kein Unterschied hinsichtlich der Nieren mit Glomerulonephritis. In anderen Geweben waren keine Unterschiede zwischen Patienten mit Glomerulonephritis und Patienten mit normalen Nieren vorhanden.

8. Tumoren

G u l k o (1961), der den Gehalt von einigen Spurenmetallen, darunter auch Kobalt, im Blut, in den Organen und Tumoren von Krebskranken erforschte, kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

Im Gesamtblut der Kranken erscheint der mittlere Gehalt an Kobalt wesentlich erhöht, die Konzentration von Kobalt im Gesamtblut bei niedrigem Hämoglobingehalt zeigt eine weitere Tendenz zur Erhöhung. Eine Neigung zum Anstieg wurde auch beim Kobaltgehalt in der Milz festgestellt. Im Magen der Krebskranken ist die Konzentration an Kobalt bedeutend erhöht, während der Gehalt an Kobalt im Pankreas die Tendenz zur Verringerung aufweist. Im Primärtumor war die Konzentration an Kobalt höher als im gesunden Muttergewebe, die Metastasen (in Leber, Lunge und Lymphknoten) und der Primärtumor ähnelten sich in ihrem Kobaltgehalt. Die ermittelten Werte sind in den Tabellen 35 und 36 dargestellt.

Tabelle 35:

Der Kobaltgehalt im Blut Krebskranker (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

	Anzahl der Fälle	Kobaltgehalt in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Mittlerer Schwankungs- bereich
Krebskranke bei der Klinikaufnahme	63	4,3 - 13,4	$7,5 \pm 2,23$
Krebskranke nach der Operation	28	4,72 - 9,8	$7,47 \pm 1,38$

Tabelle 36:

Der Kobaltgehalt in den Organen und Tumoren (Primärtumor und Metastasen) Krebskranker (in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Frischgewicht)

Unters. Material			Kobaltgehalt		Anzahl der Fälle
<u>Lunge</u>	Normalwert	Mittelwert	6,2 $\pm$ 1,16		10
	Werte im gesunden Gewebe des erkrankten Organs	Schwankungsbereich	4,3 - 10,2		15
		Mittelwert	6,86 $\pm$ 2,14		
	Werte im Tumorgewebe	primär	Schwankungsbereich	4,5 - 15	7
			Mittelwert	8,9	
		metastatisch	Schwankungsbereich	8,2 - 12	2
			Mittelwert	10,1	
<u>Magen</u>	Normalwert	Mittelwert	5,2 $\pm$ 1,26		10
	Werte im gesunden Gewebe des erkrankten Organs	Schwankungsbereich	4,0 - 12		16
		Mittelwert	7 $\pm$ 1,87		
	Werte im Tumorgewebe	Schwankungsbereich	5 - 16		15
		Mittelwert	8,84 $\pm$ 2,8		
<u>Leber</u>	Normalwert	Mittelwert	16 $\pm$ 4,4		10
	Werte im gesunden Gewebe des erkrankten Organs	Schwankungsbereich	7,2 - 32		16
		Mittelwert	15,8 $\pm$ 6,8		
	Werte in Lebermetastasen	Schwankungsbereich	7,2 - 15		4
		Mittelwert	11,0		
<u>Mamma</u>	Werte im Tumorgewebe	Schwankungsbereich	8,9 - 15,0		3
		Mittelwert	12,50		
<u>Darm</u>	Werte im gesunden Gewebe des erkrankten Organs	Schwankungsbereich	4,4 - 5,0		3
		Mittelwert	4,7		
	Werte im Tumorgewebe	Mittelwert	7,0		2

Aus seinen Ergebnissen zog G u l k o den Schluß, daß die Erkrankung an Krebs von gesetzmäßigen Veränderungen des normalen Gehaltes gewisser Spurenelemente im Blut und in den inneren Organen der Patienten, unabhängig von der primären Lokalisierung des Tumors, begleitet zu sein scheint.

Nach einer Arbeit von G e r a s i m o v i c h (1965) könnte eine Erhöhung der Kobaltkonzentration im Plasma bei Patientinnen mit einem Myoma uteri, die auf ein schnelles Wachstum der Geschwulst hinweisen soll, sogar direkt ein ergänzender Hinweis bei der entscheidenden Frage einer chirurgischen Behandlung dieser Patientinnen sein. Es wurde nämlich von G e r a s i m o v i c h festgestellt, daß bei den schnell wachsenden Myomen eine statistisch signifikante Erhöhung der Kobaltkonzentration im Blutplasma, in den Myomen und in den Ovarien vorhanden ist. In der Uterusmuskulatur ist die Kobaltkonzentration nicht wesentlich verändert. Bei langsam wachsenden Myomen hingegen ist der Kobaltgehalt im Gesamtblut und im Plasma statistisch signifikant erniedrigt, bedeutend erhöht ist sie aber in der Uterusmuskulatur und in den Ovarien. In den Myomen ist sie nicht wesentlich verändert. Die Kobaltmenge in den Erythrozyten in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit des Myoms dagegen war überhaupt keiner wesentlichen Änderung unterworfen.

Die Kobaltkonzentrationen in Abhängigkeit von der Intensität des Myomwachstums sind aus den Tabellen 37 und 38 zu ersehen. Die Kobaltkonzentrationen wurden kolorimetrisch bestimmt, als Kontrolle dienten die Werte, die von 17 weiblichen Blutspendern und aus den Organen von 16 Frauen, die an einem plötzlichen Unfalltod verstorben

waren, erhalten wurden. Die Untersuchungen wurden bei 62 Patientinnen im Alter von 29 bis 56 Jahren mit Myoma uteri durchgeführt. Zur Beurteilung der Kobaltkonzentration in den Myomen mit verschiedener Wachstumsintensität, die bei der operativen Entfernung erhalten wurde, wurden die Frauen in zwei Gruppen in Abhängigkeit von der Myomwachstumsgeschwindigkeit eingeteilt:

Die 1. Gruppe bestand aus 35 Patientinnen im Alter von 35 - 56 Jahren (Mittelwert: 46 Jahre), bei denen ein langsames Myomwachstum festgestellt wurde. Die Dauer der Behandlung variierte von 7 - 120 Monaten. Der Wachstumsindex P schwankte zwischen 0 - 0,2.

Die 2. Gruppe bestand aus 27 Patientinnen im Alter von 29 - 51 Jahren (Mittelwert: 42 Jahre), bei denen ein schnelles Myomwachstum festgestellt wurde. Die Dauer der Behandlung variierte von 1 - 48 Monaten. Der Wachstumsindex P schwankte zwischen 0,2 - 3.

Tabelle 37:

Der Kobaltgehalt im Gesamtblut, im Plasma und in den Erythrozyten bei gesunden Frauen und bei Patientinnen mit Myoma uteri in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors.

(µg/100 ml)									
	gesunde Vergleichspersonen			Patienten					
				1. Gruppe (langsames Myomwachstum)			2. Gruppe (schnelles Myomwachstum)		
	Gesamtblut	Plasma	Erythrozyten *	Gesamtblut	Plasma	Erythrozyten *	Gesamtblut	Plasma	Erythrozyten *
M	8,13	9,98	6,39	6,95	8,09	5,85	8,95	11,48	6,31
G [±]	1,28	2,13	1,55	1,56	2,28	1,56	2,88	3,00	3,07
m [±]	0,31	0,51	0,37	0,26	0,39	0,26	0,55	0,58	0,59
P	-	-	-	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

*) Die Angabe von µg/100 ml Erythrozyten ist ungewöhnlich, wahrscheinlich ist µg/100 g Erythrozyten gemeint.

Tabelle 38:

Der Kobaltgehalt in den operativ entfernten Geweben in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors (in $\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Untersuchungsmaterial											
Myome			Uterusmuskulatur			Eierstöcke					
Gehalt an Kobalt											
in μg pro 100 g Frischgewebe			in μg pro 100 g Frischgewebe			in mg pro 100 g Frischgewebe			in μg pro 100 g Trocken-gewebe		
in mg pro 100 g Asche			in mg pro 100 g Asche			in mg pro 100 g Asche			in mg pro 100 g Asche		
16 Fälle			16 Fälle			16 Fälle			16 Fälle		
Gesunde Vergleichs- personen	M	+	-	5,49	28,4	0,62	10,3	62,4	1,18		
	♂	+	-	2,42	10,6	0,1	3,8	13,0	0,2		
	m	+	-	0,60	2,7	0,02	0,9	3,1	0,03		
	P										
16 Fälle			16 Fälle			6 Fälle					
1. Gruppe langsam- wachsendes Myomwachstum	M	+	31,6	6,40	37,0	0,86	15,28	84,1	1,61		
	♂	+	8,4	3,81	10,6	0,22	6,95	16,1	0,70		
	m	+	2,1	0,95	2,6	0,05	2,84	6,6	0,29		
	P		> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05		
24 Fälle			22 Fälle			7 Fälle					
2. Gruppe schnelles Myomwachstum	M	+	61,1	5,26	29,0	0,61	14,37	84,4	1,93		
	♂	+	23,4	2,36	12,8	0,28	12,2	13,2	0,40		
	m	+	4,8	0,50	2,7	0,06	4,6	5,0	0,15		
	P		< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05		

Die Myomwachstumsgeschwindigkeit kann man mit dem Index P beurteilen, welcher sich nach folgender Formel errechnet:

$$P = \frac{W - W_1}{c}$$

Für die Bestimmung von W und W_1 wurde die Größe der Myome mit der Größe des Uterus zu den verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft (in Wochen gerechnet) verglichen. W ist die Größe des Uterus zum Zeitpunkt der Untersuchung der Patientin, W_1 ist die Größe der Myome im Moment der Aufnahme in die Statistik, c ist der Zeitraum der Überwachung der Frauen (in Monaten gerechnet).

Eine bemerkenswerte Tatsache auf die hinzuweisen gilt, ist die, daß von G e r a s i m o v i c h in Experimenten mit Ratten herausgefunden wurde, daß in Gebieten von hoher Krebszellendichte eine auffallende Erhöhung der Kobaltkonzentration vorhanden ist. Außerdem ist die Anwesenheit von Kobalt sogar in den Kernen der Krebszellen festgestellt worden.

9. Störungen des Menstruationszyklus

Von O s a d o h a i a (1963) wurden auch Veränderungen des Kobaltgehaltes der Uterusschleimhaut bei pathologischen Zuständen festgestellt.

11 Uteruspräparate von Patientinnen mit anovulatorischen Blutungen vom Typ einer hämorrhagischen Metropathie wurden hierzu analysiert. Bei diesem abnormen Zustand befindet sich die Frau wegen des Ausbleibens der Ovulation und

der Persistenz des Follikels im Ovar lange unter dem Einfluß der Östrogene. Der Kobaltgehalt der Uterusschleimhaut betrug $384,5 \mu\text{g} \pm 87$ auf 100 g frisches Gewebe. Eine gewisse Vergrößerung des Kobaltgehaltes im Vergleich zur Proliferationsphase bei normaler Uterusschleimhaut ist offenkundig und kann durch längere Einwirkungsdauer von Östrogenen auf das Endometrium bei der hämorrhagischen Metropathie und durch die größere Hydrophilie der Uterusschleimhaut bei Fibromyomen erklärt werden. (Die Trockensubstanz der Uterusschleimhaut bei hämorrhagischer Metropathie betrug $1/9$ des frischen Gewebes, bei Fibromyomen dagegen $1/10$.)

Außerdem wurde der Kobaltgehalt im Endometrium von Frauen bestimmt, die gegen die hämorrhagische Metropathie mit einer Lösung von schwefelsaurem Kobalt behandelt worden waren. Es wurde dabei festgestellt, daß bei "innerer Gabe" von 5 mg Kobalt 3 mal täglich der Kobaltgehalt 2 - 3 Tage vor der Entnahme des Materials (bei der erhärteten Diagnose einer hämorrhagischen Metropathie) in 100 g frischem Gewebe 1250 - 1719 μg betrug. Während der ovulatorischen Blutungen erhöhte sich die Fähigkeit des Endometriums Kobalt zu speichern bedeutend. So wurde bei der Verabreichung von 5 mg Kobalt 3 mal täglich 3 Tage vor der Entnahme des Materials ein Kobaltgehalt von 5555 μg auf 100 g frisches Gewebe beobachtet. Bei einem anderen pathologischen Zustand der Uterusschleimhaut, einer Endometriumhyperplasie, betrug der Kobaltgehalt in der Proliferationsphase im Mittel $384,5 \mu\text{g}$ auf 100 g frisches Gewebe, in der Regenerationsphase im Mittel $128,23 \mu\text{g}$. Beim Auftreten von Entzündungsprozessen in der hyperplasierten Uterusschleimhaut war deren Fähigkeit, Kobalt zu speichern, bedeutend verringert. Der Kobaltgehalt in einem entzündlich veränderten Endometrium war niedrig und betrug im Mittel $63,3 \mu\text{g}$ (57-112) auf 100 g frisches Gewebe.

10. Erkrankung der Schilddrüse

E g o r u s k i n a (1965) untersuchte den quantitativen Gehalt an Kobalt im Blut und die Ausscheidung dieses Mikroelementes mit dem Urin und dem Kot aus dem Organismus bei unterschiedlichem Schweregrad von an endemischem Kropf Erkrankten, und zwar vor und nach der medikamentösen bzw. operativen Therapie.

Das Blut der an Kropf Erkrankten wurde dazu aus der Ellbogenvene in einer Menge von 5-8 cm³ bei der Einlieferung in das Krankenhaus entnommen, danach alle 10 Tage während der medikamentösen Therapie. Wurde an den Kranken eine subtotale Strumektomie vorgenommen, so wurde der Gehalt an Mikroelementen im Blut am 3. und am 10. Tag nach der Operation bestimmt. Die Urin- (100 ml) und Kotproben (20 g) wurden aus den Ausscheidungen der Kranken im Verlauf von 24 Stunden entnommen. Bei der Bestimmung des Mikroelementes in der Schilddrüse selbst wurde ein Teil der bei der Operation entfernten Drüse (20-30 g) genommen, womit eine histologische Untersuchung der entfernten Schilddrüse verbunden wurde. Zur Kontrolle diente der Kobaltgehalt im Blut (20 Personen), im Urin (10 Personen), im Kot (10 Personen) sowie in der Schilddrüse (12 Personen) von gesunden Menschen. Diese Unterlagen dienten als Norm. Es wurden 107 an endemischem Kropf Erkrankte untersucht (7 Männer und 100 Frauen) im Alter von 16 - 65 Jahren; 74 davon waren operiert (subtotale Strumektomie). Bei allen Operierten war die Struma histologisch untersucht worden. Mit euthyreoter Form von Struma gab es 20 Personen, mit leichter Form von Hyperthyreose 32, mit mittlerer Form 22 und mit schwerer 24 Personen. Die Mehrheit der Erkrankten (63 Personen) hatte Struma dritten Grades; eine Struma nodosa wiesen 69 Personen auf.

Die Untersuchungen E g o r u s k i n a's ergaben, daß der Gehalt an Kobalt im Blut der an endemischem Kropf Erkrankten bei allen Schwereformen des Kropfes im Vergleich zum Kontrollmaterial herabgemindert war; mit Zunahme der klinischen Symptome verringerte sich der Gehalt von Kobalt im Blut der Kropfkranken noch mehr. Unter dem Einfluß der medikamentösen Therapie vergrößerte sich der Kobaltgehalt lediglich bei 27 von 85 Krankheitsfällen. Die operative Therapie bewirkte einen deutlichen ausgeprägten Einfluß auf den Kobaltgehalt im Blut der Erkrankten im Vergleich zur konservativen Therapie. So erhöhte sich am 3. Tage nach der Operation der Kobaltgehalt bei 32 Erkrankten. Gegen den 10. Tag nach der Operation hatte sich der Kobaltgehalt bei 39 Kranken normalisiert. Die Kobaltausscheidung aus dem Organismus der Kranken durch Urin und Kot hielt sich bei allen Formen des Kropfes im Bereich der Norm.

Auch nach der Operation blieb die Kobaltausscheidung durch Kot und Urin fast unverändert. In allen untersuchten Krankheitsfällen hatten die kropfveränderten Schilddrüsen bei allen Schweregraden des endemischen Kropfes eine größere Menge an Kobalt in sich konzentriert als normal. Der Gehalt an Kobalt verringerte sich aber mit der Zunahme des Schweregrades der Erkrankung.

Auch von K o l o m i i t s e v a (1961) wurden Veränderungen des Kobaltgehaltes bei Schilddrüsenerkrankungen angegeben. Der Gehalt an Kobalt wurde in 151 kropfveränderten Schilddrüsen untersucht und betrug durchschnittlich 30,5 μg % Frischgewicht. Das Kobalt-Jod Verhältnis betrug bei Kropfpatienten 1 : 71. Bei der schweren hyperthyreoten Struma war der Kobaltgehalt mit

26,9 $\mu\text{g} \%$ Frischgewicht etwas niedriger als beim euthyreoten Kropf (35,5 - 33,8 $\mu\text{g} \%$). Das Kobalt-Jod Verhältnis beim euthyreoten Kropf betrug 1 : 4,8 und bei der schweren hyperthyreoten Form 1 : 11,6. Die quantitativen Unterschiede des Kobaltgehaltes sind demnach eng mit dem pathologischen Zustand der Schilddrüse verknüpft.

11. Schwangerschaftstoxikose

A s m a l o v s k i j (1960) beschäftigte sich auch mit dem Kobaltgehalt im Organismus und im Blut von Frauen mit einer durch eine Toxikose komplizierten ersten Hälfte der Schwangerschaft. Der Kobaltgehalt wurde mittels der kolorimetrischen Methode unter Anwendung von Nitroso-R-Salz bestimmt.

Tabelle 39:

Der Kobaltgehalt im Blut von Schwangeren bei Toxikose in der ersten Hälfte der Schwangerschaft (in $\mu\text{g} \%$)

Patientinnen mit Toxikose in der 1. Hälfte der Schwangerschaft	Anzahl der Fälle	Kobaltgehalt im Blut (in $\mu\text{g} \%$)	
		Mittelwert	Quadratische Abweichung

Der Kobaltgehalt im Blut schwangerer Frauen bei früh auftretender Toxikose erscheint verringert, wobei ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem Kobaltgehalt im Blut und der Hämoglobinnmenge bei einer früh auftretenden Toxikose in der Schwangerschaft nicht beobachtet worden ist.

Tabelle 40:

Der Kobaltgehalt im Blut der Wöchnerinnen, im Blut aus der Nabelvene von Neugeborenen und in der Plazenta bei Toxikosen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (in $\mu\text{g } \%$).

Patientinnen mit Toxikose in der 2. Hälfte der Schwangerschaft	Kobaltgehalt (in $\mu\text{g } \%$)								
	Wöchnerinnenblut			Nabelvenenblut			Plazenta		
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Quadratische Abweichung	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Quadratische Abweichung	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Quadratische Abweichungen
Nephropathie	36	8,4	$\pm 2,6$	42	5,5	$\pm 2,85$	36	7,6	$\pm 2,94$
Präeklampsie	16	7,1	$\pm 1,53$	15	5,2	$\pm 1,7$	16	6,9	$\pm 2,6$
Eklampsie	7	6,8	$\pm 0,75$	6	4,7	$\pm 2,2$	7	5,2	$\pm 2,2$

Die vergleichende Bestimmung des Kobaltgehaltes bei Toxikosen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ergab, daß hier der Kobaltspiegel im Blut der Wöchnerinnen, im Blut aus der Nabelvene der Neugeborenen und in der Plazenta niedriger ist und zwar wie folgt:

Je schwerer die Form der Schwangerschaftstoxikose, umso deutlicher das Absinken des Kobaltspiegels. Die Verminderung des Kobaltgehaltes bei der Schwangerschaftstoxikose kann durch die hierbei oft anzutreffende Anämie bedingt sein. Schließlich hängt, wie bereits früher erwähnt, die Konzentration von Kobalt auch von der Nahrungsration ab, die bei Schwangeren, besonders solchen, die an Schwangerschaftstoxikose leiden, unzureichend ist.

12. Bronchopneumonie

Von S a k o v i c - L o m a k o (1962) stammt eine Arbeit über den Kobaltgehalt in den Organen von Frühgeborenen und Neugeborenen, die in den ersten Lebenstagen an Bronchopneumonie verstarben. In der untenaufgeführten Tabelle 41 wird der Gehalt in der Leber (in $\mu\text{g } \%$) bei Frühgeborenen aufgezeigt, die in der 26. - 38. Schwangerschaftswoche geboren wurden und an Bronchopneumonie verstarben. Zum Vergleich dient der Kobaltgehalt in der Leber von Frühgeborenen, die ebenfalls in der 26. - 38. Schwangerschaftswoche geboren wurden und an einem Geburtstrauma verstarben.

Tabelle 41:

Der Kobaltgehalt in der Leber von Frühgeborenen, die an Bronchopneumonie verstarben (in $\mu\text{g } \%$)

Anzahl der Fälle	Todesursache	Kobaltgehalt in der Leber (in $\mu\text{g } \%$)
5	Bronchopneumonie	10 - 26
11	Geburtstrauma	10 - 56

Wie zu ersehen, ist der Kobaltgehalt in der Leber der Frühgeborenen, die an Bronchopneumonie verstarben, geringer als bei den durch ein Geburtstrauma Verstorbenen.

Tabelle 42:

Der Kobaltgehalt in der Leber und der Niere ausgereifter Neugeborener, die an Bronchopneumonie verstarben (in $\mu\text{g } \%$). Als Vergleich dient der Kobaltgehalt in denselben Organen Neugeborener, die an einem Geburtstrauma verstorben waren.

Anzahl der Fälle	Todesursache	Kobaltgehalt (in $\mu\text{g } \%$)	
		Leber	Nieren
5	Bronchopneumonie	13,4 - 17,2	Spuren - 18,3
15	Geburtstrauma	20 - 60	Spuren - 28

Der Kobaltgehalt in der Leber und in den Nieren von 5 ausgereiften Neugeborenen, die an Bronchopneumonie verstorben waren, betrug in der Leber 13,4 - 17,2 $\mu\text{g } \%$, in den Nieren schwankte er zwischen Spuren bis zu 18,3 $\mu\text{g } \%$, wobei in einer Probe Kobalt nicht nachgewiesen werden konnte. Demnach erscheint in der Leber dieser ausgereiften Neugeborenen bedeutend weniger Kobalt als in der Norm (ungefähr 2 - 3 mal geringer). Der Kobaltgehalt in den Nieren dieser Neugeborenen ist fast nicht verändert im Vergleich mit den ausgereiften Neugeborenen, die an einem Geburtstrauma verstorben waren. Nach Meinung des Autors weist der niedrige Gehalt an Kobalt in den Organen dieser Kinder auf die Notwendigkeit hin, die Nahrungsmittel schwangerer Frauen mit Produkten anzureichern, die einen größeren Gehalt an Kobalt haben.

IX. K o b a l t m a n g e l s y n d r o m

=====

Ernährungswissenschaftler interessieren sich schon seit vielen Jahren für Kobalt, aber alle Bemühungen bei Versuchstieren einen Kobaltmangel zu erzeugen, scheiterten. 1934 fanden Forscher in Australien, daß eine zehrende Krankheit bei Vieh und Schafen, die man dort schon jahrelang kannte, durch einen Mangel an Kobalt verursacht wurde (S h e r m a n, 1966). Es war nämlich nachgewiesen worden, daß das Gras, das in den Gegenden wuchs, wo die Krankheit vorherrschte, nur geringe Mengen Kobalt enthielt, was wiederum auf einen Kobaltmangel im Boden zurückzuführen war. Nach Aufklärung der Ursache dieser, in Australien coast disease genannten Krankheit, konnte ausserdem bewiesen werden, daß ähnliche Krankheitserscheinungen beim Vieh und bei Schafen in vielen Teilen der Welt auftreten und allen diesen mit ganz verschiedenen Namen bezeichneten Krankheiten ein Kobaltmangel zugrunde liegt, so die "bush sickness" in Neuseeland, der "enzootic marasmus" in anderen Gebieten Australiens, die "pine disease" in Kanada und verschiedenen Teilen Englands, die "salt sickness" in Florida und die "Nakaturuitis" in Kenya. Nach Angaben von W e i s s b e c k e r (1950b) finden sich neben den Hauptsymptomen der Kobaltmangelkrankheit, einer schweren hypochromen und mikrozytären Anämie und rapidem Gewichtsverlust, noch Verminderung der Milchleistung, Verkalben, Sterilität sowie eine erhöhte Herz- und Atemfrequenz. Die erkrankten Tiere fressen abnormerweise besonders Baumrinde und Zweige, was nach dem, in dem Kapitel über den Kobaltgehalt in Pflanzen ausgesagtem auch verständlich ist, da hier ja das Kobalt stärker angereichert wird. Bemerkenswert ist, daß Nichtwiederkäuer wie z.B. Pferde und andere Tierarten, die ebenfalls in Kobaltmangelgebieten weiden, keine Symptome einer Kobaltmangelkrankheit aufweisen.

Das Vorkommen eines Kobaltmangelsyndroms beim Menschen ist dagegen wenig bekannt. Ein Fall einer Akobaltose bei einem Kind, die sich im Essen von Erde äußerte, ist von Sh u t t l e w o r t h und Mitarbeiter (1961) beschrieben worden. Es handelte sich um ein 16 Monate altes Mädchen, das auf einer Farm in North Monmouthshire/England geboren und aufgezogen wurde. Mit Beginn des Krabbelalters bemerkten die Eltern, daß das Kind beim Spielen im Garten sich ständig Erde in den Mund stopfte und sie schluckte, später nahm es sogar die Erde aus Blumentöpfen im Haus. Außerdem erwachte das Mädchen jede Nacht und weinte stundenlang, wogegen eine Anzahl von Schlafmitteln über den Zeitraum von einigen Wochen gegeben wurden. Die Therapie wurde schließlich abgebrochen, da die Medikamente mehr zu schaden schienen als die Schlaflosigkeit. Das Kind war mager und matt und hatte eine gelblich-graue Hautfarbe, das Haar erschien glanzlos und am Hinterkopf dürrig. Zur Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß sich die Mutter während der Schwangerschaft immer über Müdigkeit beklagte und die Geburt durch eine Wehenschwäche und eine Nachblutung post partum kompliziert war. In den ersten Monaten wurde das Baby mit einem Milchpräparat und dann mit Kuhmilch von der Farm ernährt. Vergeblich wurde von der Mutter versucht, es im Alter von 4 Monaten zu entwöhnen. Mit 16 Monaten aß es noch ganz wenig feste Nahrung, hatte aber eine außergewöhnliche Vorliebe für Milch. Zu diesem Zeitpunkt wurde von einem Tierarzt, der Symptome der Kobaltmangelkrankheit bei den Kühen der Farm festgestellt hatte und wußte, daß das Kind mit Milch von diesen Kühen ernährt wurde, schon daran gedacht, daß das Essen von Erde ein instinktiver Drang des Kindes sein könnte, um einen Mangel in der Ernährung auszugleichen, analog einem ähnlichen Verhalten beim Vieh. Als empirischer Versuch wurde dem Kind nun täglich 1 mg Kobaltchlorid in einer Mischung von Brombeer- und Hagebuttensirup zur Erhöhung

der Schmachhaftigkeit und dadurch zur Sicherung der Einnahme 30 Tage lang gegeben. Nach einer Dosis von nicht weniger als 5 mg und nicht mehr als 10 mg Kobaltchlorid hörte das Essen von Erde auf. Am 28. Tag schlief das Kind schon 7 Stunden und seit dem 30. Tag die ganze Nacht voll durch. Danach wurde dem Kind "Flesmet" Sirup, ein gesetzlich geschütztes Präparat, das Eisenaminoacetosulfat (äquivalent zu 25 mg zweiwertigem Eisen) und 1 mg Aneurinhydrochlorid in 4 ml enthält, gegeben. Nach der Behandlung mit einer Gesamtdosis von 120 ml dieses Sirups stellte sich eine auffallende Veränderung des Allgemeinzustandes ein. Das Kind fühlte sich offensichtlich wohl und machte einen vitalen und intelligenten Eindruck, das Haar hatte seine normale Stärke, Elastizität und Glanz wiedererlangt.

Aus der Schilderung dieses Falles geht hervor, daß der Kobaltmangel bei dem Kind aufgrund eines eindeutigen Zusammentreffens von verschiedenen Umständen auftrat. Möglicherweise verursachte eine Achlorhydrie eine mangelhafte Absorption von Kobalt und Eisen. Der festgestellte niedrige Kobaltgehalt des Erdbodens erzeugte eine Kette von Kobaltmangelerscheinungen von den Pflanzen über das Vieh zu der Kuhmilch. Außerdem war noch eine Verzögerung im normalen Prozess der Entwöhnung des Kindes vorhanden, und dadurch war der Kobaltgehalt der verschiedenen festen Nahrungsmittel zur Kompensation des totalen Kobaltmangels nicht ausreichend.

In der Arbeit von S h u t t l e w o r t h und Mitarbeiter ist darauf hingewiesen, daß auch T e v e t o g - l u (1956) bereits 5 Fälle von Eisenmangelanämie bei Kindern verbunden mit Achlorhydrie und Essen von Erde

beschrieben hat, die auf eine Eisentherapie allein nicht ansprachen, sondern erst auf Gaben einer Kobalteeisenmischung. Ebenso wurde von G a r d n e r und T e v e t o g l u (1957) Erde bei 60 Fällen von Kindern unter 5 Jahren mit Achlorhydrie, Essen von Erde und Anämie im Kolon röntgenologisch nachgewiesen. Spezifische Untersuchungen jedoch, um das Symptom des Essens von Erde zu klären, wurden nicht gemacht.

X. Diskussion und Zusammenfassung

Kobalt ist eines der Spurenelemente im menschlichen Körper. Seine bedeutendste organische Verbindung liegt im Vitamin B₁₂ vor. Sie wurde erkannt im Zusammenhang mit dem therapeutischen Bemühen um die perniciöse Anämie mittels der hämatopoetisch wirksamen Substanz aus Frischleber.

Bis dahin war Kobalt nur als Mineral bekannt und fand technische Verwendung, in der Antike und im Mittelalter ausschließlich als Farbstoff (Kobaltglas), in heutiger Zeit beispielsweise in der Bestrahlungstherapie und bei der Herstellung der Kobaltbombe.

Kobalt kommt anorganisch vor, sodann in fast allen Pflanzen, im tierischen und menschlichen Organismus. In unserem Zusammenhang wurden die Untersuchungen des Kobaltgehaltes in pflanzlicher und tierischer Nahrung aus den geographischen Bereichen von Dnjespropetrowsk, Georgien, einer nicht weiter lokalisierten Internatsschule in der Sowjetunion und entsprechend einer englisch-sprachigen Arbeit ausgewertet. Von den tierischen Nahrungsprodukten enthält die Leber den höchsten Anteil an Kobalt, von den Futterpflanzen zeigt Klee die größten Werte; unter den Nahrungsmitteln pflanzlichen Ursprungs ist der Spinat am kobaltreichsten.

Die Kobaltnormalwerte im menschlichen Organismus, die von einer Reihe von Autoren festgestellt worden sind, finden sich gemäß der angewandten Methode in den folgenden Zusammenstellungen geordnet.

Zunächst werden die Werte für das menschliche Blut angegeben:

Blut	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Methode
<u>Erythrozyten</u>					
	Idelson und Zhukovskaia (1963)	-	$8,57 \pm 0,79$	5,90 - 13,0	Kolorimetrie
	Gerasimovich (1965)	Frauen	6,39	-	"
	Volkov (1963)	-	$6,08 \pm 2,26$	2,7 - 11,2	-
	Wysocki und Mitarb. (1960)	-	0,037	0,039 - 0,032	Kombination von Emissions-spektrographie mit Papierchromatographie
			($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	
<u>Plasma</u>					
	Idelson und Zhukovskaia (1963)	-	$1,38 \pm 0,33$	0,55 - 2,90	Kolorimetrie
	Gerasimovich (1965)	Frauen	$9,98 \pm 2,13$	-	"
	Volkov (1963)	-	$11,56 \pm 2,9$	7,3 - 16,5	-
	Wysocki und Mitarb. (1960)	-	0,016	0,018 - 0,013	Kombination von Emissions-spektrographie mit Papierchromatographie

Blut	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Methode
<u>Serum</u>	Heyrovski (1952)	-	0,85	-	Kolorimetrie
	Babin (1953)	-	-	0,5 - 0,8	"
	Thiers, Williams und Yoe (1955)	-	-	0,006 - 0,008	"
	Kooh und Mitarb. (1956)	-	1,2	-	Aktivierungs- analyse
	Parr und Taylor (1964)	-	-	0,008 - 0,058	"
	Butt und Mitarb. (1964)	-	-	6,1 - 6,3	Spektrographie
<u>Menstrua- tionsblut</u>	Osadohaia (1962)	Frauen	48,92	-	Kolorimetrie

Blut

Gesamtblut

Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	Methode
Osadchaia (1962)	-	-	8 - 16	Kolorimetrie
Idelson und Zhukovskaia (1963)	Erwachsene	$4,78 \pm 0,31$	$2,0 - 8,0$	"
"	Männer	$4,89 \pm 0,31$	-	"
"	Frauen	$4,49 \pm 0,36$	-	"
Gerasimovich (1965)	Frauen	8,13	-	"
Asmalovskij (1960)	Nicht- schwangere	$11,5 \pm 2,7$	-	"
"	<u>Schwangere</u>			
	12.-16.Woche	$11,3 \pm 2,1$	-	"
	28.-32.Woche	$10,6 \pm 1,94$	-	
	40.Woche	$9,56 \pm 1,6$	-	
"	Neugeborene (Nabelvenenblut)	$7,6 \pm 1,4$	-	"
Nalimova (1963)	Kinder	7,6	-	-
Gulko (1961)	-	$6,2 \pm 0,55$	5 - 7,6	-
Butt und Mitarb. (1964)	-	23,8	-	Spektrographie

Die beträchtlichen Schwankungen der Kobaltwerte im Blut liegen gewiß in der Bestimmungsmethode begründet.

Nach A s m a l o v s k i j ist der Kobaltgehalt im Blut Schwangerer geringer als der im Blut Nichtschwangerer; mit dem Fortschreiten der Gravidität bis hin zum Einsetzen der Geburt läßt sich eine Tendenz zur Verringerung des Kobaltgehaltes beobachten. Das Nabelvenenblut Neugeborener weist einen geringeren Kobaltgehalt auf als das Blut der Wöchnerinnen.

O s a d o h a i a fand, daß die Ausscheidung von Kobalt aus dem weiblichen Organismus mit dem Menstruationsblut sich unterschiedlich vollzieht und zwar in Abhängigkeit vom Tag der Menstruation, dem Alter, der jahreszeitlich bedingten Ernährungsweise und der Anzahl der Entbindungen. Der Kobaltgehalt des Menstruationsblutes ist insgesamt höher als der des venösen Blutes.

Nach I d e l s o n und Z h u k o v s k a i a ist die Kobaltdifferenz im Blut von Männern und Frauen statistisch unbedeutend.

Das gleiche gilt auch bezüglich des Urins, für den im einzelnen die folgenden Werte angegeben werden:

Urin	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert (μg)	Schwankungsbereich (μg)	Methode
------	---------	----------------------	---------------------------------	---	---------

<u>Urin</u>	Idelson und Zhukovskaja (1963)	<u>in 24 Stunden</u>			Kolorimetrie
		Erwachsene	$6,1 \pm 0,9$	$0,85 - 15,6$	
		Männer	$6,0 \pm 1,2$	-	
		Frauen	$6,2 \pm 1,2$	-	

Einige Autoren untersuchten den Kobaltgehalt der Frauenmilch:

<u>Frauenmilch</u>	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	Schwankungsbereich	Methode
--------------------	---------	----------------------	--	--------------------	---------

<u>Frauenmilch</u>	Leonov und Kopytkova (	Frauen	-	bis zu 27 (am 8. Tag der Stillzeit)	-
	Voloshinov (1964)	Frauen	$0,86$	$0,22 - 2,76$ (nach 5 1/2 bis 9 1/2 Monaten Stillzeit)	Kolorimetrie

Die Untersuchung des Kobaltgehaltes in der Frauenmilch nach V o l o s h i n o v ist in ihren Voraussetzungen nicht ohne ein willkürliches Moment. Einmal ist die Kobaltbestimmung nur während eines einzigen Monats (Juni) durchgeführt worden, zum anderen schwankte die Laktationsperiode der Spenderinnen zwischen 5 1/2 bis 9 1/2 Monaten Stillzeit. L e o n o v und K o - p y t k o v a fanden die größte Kobaltmenge am 8. Tag der Stillzeit, worauf in den folgenden Tagen die Quantität immer mehr sank, bis sich am Ende der Laktationsperiode überhaupt kein Kobalt mehr in der Milch befand.

Innerhalb der Organe tritt Kobalt am konzentriertesten in der Leber und Milz auf. Hierbei bilden selbst Kleinstkinder keine Ausnahme; auch die niedrigere Werte ergebende Aktivierungsanalyse lässt das erkennen.

Auffällig sind im Bereich der Kobaltbestimmung im Uterusendometrium die Werte von O s a d o h a i a. In gewisser Hinsicht "anormale" Werte erscheinen auch in den Übersichten zum Ovar bei Frühgeborenen. So nimmt nach Angaben der Autorin der Kobaltgehalt in den Ovarien ab, je mehr die Frucht ausgereift ist.

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Methode
<u>Gehirn</u>	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	6	6 - 12	Spektrographie
	"	Tod durch andere Ursachen	6	6 - 40	"
	Parr und Taylor (1964)	Kind (6 Stdn)	0,013	-	Aktivierungsanalyse
	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	4	4 - 9	Spektrographie
	"	Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung	4	4 - 26	"
<u>Herz</u>	"	Tod durch andere Ursachen	4	4 - 35	"
	Volkov (1963)	-	$10,18 \pm 4,35$	7 - 22,2	-
	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	6	6 - 28	Spektrographie
	"	Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung	7	7 - 68	"
	"	Tod durch andere Ursachen	5	5 - 20	"
<u>Aorta</u>	Volkov (1963)	-	$7,8 \pm 2,67$	3,2 - 12,9	-

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Methode
<u>Lunge</u>	Tipton (1960)	Tot durch Trauma	4	4 - 110	Spektrographie
	"	Tot durch kardiovaskuläre Erkrankung	4	4 - 97	"
	"	Tot durch andere Ursachen	4	4 - 60	"
	Gulko (1961)	-	$6,2 \pm 1,60$	-	-
<u>Nebennieren</u>	Kolomitseva (1961)	-	25,2	-	-
<u>Thymusdrüse</u>	Parr und Taylor (1964)	Kind (6 Stdn.)	0,073	-	Aktivierungs- zähl., 1955
	Gulko (1961)	-	$5,2 \pm 1,26$	-	-
<u>Magen</u>					

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Methode
<u>Leber</u>					
	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	5	5 - 100	Spektrographie
	"	Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung	5	5 - 17	"
	"	Tod durch andere Ursachen	7	5 - 100	"
	Gulko (1961)	-	16	-	-
	Volkov (1963)	-	9,47 $\pm$ 2,47	5,25 - 16,0	-
	Heyrovski (1952)	-	12	-	Kolorimetrie
	Zizum (1957)	-	-	2,9 - 7,5	"
	Butt und Mitarb. (1960)	-	1,26	-	"
	Asmalovskij (1960)	Schwangerschaftswochen	(Früchte aus verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft)		"
		12 - 16	20,95 $\pm$ 5,1	-	
		17 - 20	26,5 $\pm$ 6,3	-	
		21 - 28	28,4 $\pm$ 11,5	-	
		29 - 38	29,3 $\pm$ 9,8	-	
		39 - 40	31,7 $\pm$ 7,6	-	

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Methode
<u>Leber</u>	Parr und Taylor (1964)	Kinder 4 Stunden 6 Stunden 13 Tage 2 Jahre	1,4 0,6 0,8 5,3	- - - -	Aktivierungs- analyse
	"	Erwachsene	6,1 $\pm$ 1,3	4,3 - 7,4	"
	Ieddiootte (1959)	-	30	-	"
	Koch u. Mitarb. (1956)	-	16	-	"
	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	6	6 - 170	Spektrographie
<u>Milz</u>	"	Tod durch andere Ursachen	5	5 - 13	"
	Bertrand und Macheboeuf (1925)	-	47	-	Kolorimetrie
	Butt u. Mitarb. (1960)	-	83	-	"
	Koch u. Mitarb. (1956)	-	3	-	Aktivierungs- analyse
	Ieddiootte (1959)	-	10	-	"
	Parr u. Taylor (1964)	Erwachsene	-	0,39 - 0,65	"

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Methode
<u>Leber</u>					
	Parr u. Taylor (1964)	Kinder 6 Stunden 13 Tage 2 Jahre	0,35 0,19 0,42	- - -	Aktivierungs- analyse
<u>Pankreas</u>					
	Tipton (1960)	Tot durch Trauma	5	5 - 89	Spektrographie
	"	Tot durch kardiovas- kuläre Erkrankung	5	5 - 24	"
	"	Tot durch andere Ursachen	3	3 - 11	"
	Volkov (1963)	-	$7,1 \pm 2,68$	4,25 - 13,5	-
	Parr u. Taylor (1964)	Erwachsene	0,45	-	Aktivierungs- analyse
	"	Kind (6 Std.)	0,21	-	"
<u>Niere</u>					
	Bertrand und Macheboeuf (1925)	-	25	-	Kolorimetrie
	Butt u. Mitarb. (1960)	-	51	-	"

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Methode
<u>Niere</u>					
	Koch u. Mitarb. (1956)	-	60	-	Aktivierungs- analyse
	Leddiootte (1959)	-	20	-	"
	Parr u. Taylor (1964)	Erwachsene	1,3	-	"
	"	<u>Kinder</u>			
		2 Jahre	1,15	-	"
		6 Stunden	0,22	-	
		13 Tage	1,26	-	
	Tington (1960)	Tod durch Trauma	4	4 - 500	7 Spektrographie
	"	Tod durch kardiovas- kuläre Erkrankung	4	4 - 26	"
	"	Tod durch andere Ursachen	4	4 - 12	"
<u>Nebenniere</u>	Volkov (1963)	-	12,34 $\pm$ 8,3	3,6 - 29,0	-
	Parr u. Taylor (1964)	<u>Kind</u> 6 Stunden	0,31	-	Aktivierungs- analyse

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Methode
<u>Hoden</u>	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	4	4 - 82	Spektrographie
	"	Tod durch kardiovas- kuläre Erkrankung	5	5 - 18	"
<u>Prostata</u>	Tipton (1960)	Tod durch Trauma	5	5 - 73	"
<u>Ovar</u>	Osadchaia (1963)	Frauen	88,5	-	Kolorimetrie
	"	Schwanger- schaftswochen	(totgeborene bzw. nach der Geburt verstorbene Mädchen)	-	"
		28	1369	-	"
		32	713	-	"
		36	730	-	"
		40	689	-	"
		1 Monat	488	-	"
<u>Follikel- flüssigkeit</u>	Gerasimovich (1965)	Frauen	10,3 $\pm$ 3,8	-	"
<u>Corpus luteum- Flüssigkeit</u>	Osadchaia (1963)	Frauen	50	-	"
	"	Frauen	180,4	-	"
<u>Uterus- myometrium</u>	Gerasimovich (1965)	Frauen	5,49 $\pm$ 2,42	-	"

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Methode
<u>Uterus- endometrium</u>	Osadchaia (1963)	<u>Frauen</u>			
		Regenerationsphase	142,3	-	Kolorimetrie
		Proliferationsphase	269	131 - 400	
		Sekretionsphase	606	-	
		Klimakterium	-	88,7 - 92	
	Snegirev und Mit- arbeiter	<u>Proliferationsphase</u>			
		Alter der Frauen:			
		36 - 40 Jahre	452	-	
		46 - 50 Jahre	422,2	-	
		51 - 55 Jahre	180	-	
		<u>Proliferationsphase</u>			
		(Frauen mit vita sexualis ohne eingetretene Gravi- dität)	251	-	
		(Frauen mit vita sexualis mit eingetretener Gravi- dität)	421,1	-	
		(Frauen ohne vita sexualis)	281,6	-	

Organe	Autoren	Untersuchte Personen	Mittelwert ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Schwankungsbereich ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)	Methode
<u>Plazenta</u>	Asmalovskij (1960)	<u>Schwanger- schaftswochen</u>			Kolorimetrie
		12 - 16	26,55 $\pm$ 6,6		
		17 - 20	20,3 $\pm$ 4,5		
		21 - 28	11,8 $\pm$ 3,9		
		29 - 38	10,9 $\pm$ 2,3		
		39 - 40	11,6 $\pm$ 2,6		
<u>Zahnschmelz</u>	Sörenmark und Lundberg (1964)	<u>Kinder</u>			Aktivierungs- analyse
		14 - 16 Jahre	0,00024 $\pm$ 0,00011	Zahn- trockengewicht	

Die experimentelle Verabreichung von Kobalt zur Feststellung der Resorption erfolgte peroral und parenteral. Bei peroraler Zufuhr geschieht die Ausscheidung von Kobalt hauptsächlich durch den Kot, nach parenteraler Zufuhr dagegen durch den Urin. Als Hauptort der Resorption wurde von W e i s s b e c k e r der Dünndarm angesehen. In welcher Form Kobalt nach der Resorption transportiert wird, ist unbekannt.

Die Aussagen über Veränderungen des Kobaltgehaltes bei Erkrankungen sind allein schon deshalb problematisch, weil die Untersuchungen sich auf jeweils ganz verschiedene Erkrankungen beziehen und vergleichbare Arbeiten von mehr als einem Autor nicht vorliegen. Aus diesem Grund erscheint eine Wiederholung der in dem Abschnitt VIII "Veränderungen des Kobaltgehaltes bei Erkrankungen" erbrachten Ergebnisse bezüglich der einzelnen Erkrankungen nicht angezeigt.

Das Kobaltmangelsyndrom hat eindeutig erkennbare Anzeichen. In der Literatur gilt dafür das Essen von Erde bei Kleinkindern. Bei Tieren, ausschließlich Wiederkäuern, entspricht dem die abnorme Verhaltensweise des Fressens von Baumrinde und Zweigen. Die eigentlichen, dieses Phänomen bedingenden Ursachen, sind damit noch nicht klargestellt.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die Bedeutung des Kobalts für den menschlichen Organismus noch nicht in voller Tragweite durch die Forschung erarbeitet worden ist.

XI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s
=====

1. ASMALOVSKIJ, G.V.
The content of cobalt in the organism of gravidae and fetuses in normal pregnancy and labor and in pregnancy complicated by toxemia.
Akush. Ginek. (Moskva) 36, 85 (1960)
2. BABIN, R.
J. Med. Bordeaux 130, 61 (1953)
(Zit. n. Parr, R.M., Taylor, D.M., 1964)
3. BERSIN, Th.
Biochemie der Vitamine.
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/M. (1966)
4. BERTRAND, G., MACHEBOEUF, M.
C. R. Acad. Sci. Paris 180, 1380 (1925)
(Zit. n. Parr, R.M., Taylor, D.M. 1964)
5. BOLLE-JONES, E.W., MALLIKARJUNESWARA, V.R.
A beneficial effect of cobalt on the growth of the rubber plant. (Hevea brasiliensis)
Nature 179, 738 (1957)
6. BRANDT (1735)
(Zit. n. Ullmann, F., 1930)
7. BRAUNSTEINER, H.
Krankheiten des Blutes.
in: Lehrbuch der Inneren Medizin, Bd. 1
Herausgegeben von Dennig, H.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
8. BRUCHMÜLLER
Der Kobaltbergbau in Sachsen bis 1653.
Diss. Leipzig 1897
(Zit. n. Ullmann, F., 1930)

9. BUTT, E.M., NUSBAUM, R.E., GILMOUR, T.C., DIDIO, S.L.
Trace metal patterns in disease states: Hemochromatosis, Bantu Siderosis and Iron Storage in Laennec's Cirrhosis and Alcoholism.
in: Metal binding in medicine, ed. by M.J.Seven, J.B. Lippincott-Company, Philadelphia (1960)
10. BUTT, E.M., NUSBAUM, R.E., GILMOUR, T.C., DIDIO, S.L., SISTER MARIANO
Trace metal levels in human serum and blood.
Arch. Environ. Health 8, 52 (1964)
11. CARLES, J., CABROL, P., MAGNY, J.
Cobalt in plants.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 43, 1111 (1961)
12. CASTLE, W.B.
New Engl. J. Med. 249, 603 (1953)
(Zit. n. Bersin, Th., 1966)
13. DERVILLEE, P., HERAUD, L., KERMAREC, J.
Study of occupational poisoning by cobalt and its salts. Clinical data and experimental research.
Bull.Acad.Nat.Med. (Paris) 147, 408 (1963)
14. EGORUSKINA, N.D.
Exchange of cobalt, copper and zinc in patients with endemic goiter.
Vrach. Delo 6, 63 (1965)
15. FOLKERS, K. und Mitarbeiter
siehe unter Rickes, E.L. und Mitarbeiter (1948)
16. FORCHHAMMER (1885)
(Zit. n. Weissbecker, L., 1950b)

17. GARDNER, J.E., TEVETOGLU, F.
J. Pediat. 51, 667 (1957)
(Zit. n. Shuttleworth, V.S. und Mitarb., 1961)
18. DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl.
Die Vitamine der B₁₂-Gruppe, S. 432
Herausgegeben von J.R. Geigy AG.
Pharmazeutische Abteilung, Basel (1960)
19. GERASIMOVICH, G.I.
Cobalt content in the blood and organs of
patients with uterine myoma in relation to
growth rate of the tumor.
Akush. Ginek. (Moskva) 41, 115 (1965)
20. GULKO, I.S.
The content of zinc, copper, manganese, cadmium,
cobalt and nickel in the blood, organs and
tumours of cancer patients.
Vop. Onkol. 7, 1288 (1961)
21. HEINZLER, J.
Der Vitamin-B-Komplex
in: Grundriß der physiologischen Chemie.
2. Teil, S. 23, Heft 4. Herausgegeben von den
Troponwerken Köln-Mülheim (1962)
22. HEYROVSKY, A.
Cas. Lek. ces. 91, 680 (1952)
(Zit. n. Parr, R.M., Taylor, D.M., 1964)
23. IDELSON, L.I., ZHUKOVSKAIA, E.D.
On the problem of the normal cobalt content
of the blood in man.
Prob. Gemat. 8, 10 (1963)

24. IDELSON, L.I., ZHUKOVSKAIA, E.D.
Cobalt content in the urine of healthy subjects.
Prob. Gemat. 8, 24 (1963)
25. KEMKA, R., TARABA, P.
Determination of nickel and cobalt in the air,
in ore and biological material by analysis of
solutions.
Prac. Lek. 16, 320 (1964)
26. KOBERT, R.
Compendium der praktischen Toxikologie.
Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart (1903)
27. KOCH, H.J., SMITH, E.R., SHIMP, N.F., CONNOR, J.
Cancer 9, 499 (1956)
(Zit. n. Parr, R.M., Taylor, D.M., 1964)
28. KOLOMIITSEVA, M.G.
Cobalt and copper in food rations of
boarding school students.
Vop. Pitan. 19, 80 (1960)
29. KOLOMIITSEVA, M.G.
Content and interrelationship of trace
elements (iodine, cobalt and copper) in the
tissues of normal and goiter-bearing glands.
Probl. Endokr. Gormonoter. 7, 63 (1961)
30. KOTELJANSKAJA, L.I.
Cobalt content in food products of the vege-
table and animal origin in the Transcarpa-
thian Region.
Vop. Pitan. 22, 71 (1963)
31. KUSCHINSKY, H., LÜLMANN, H.
Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)

32. LEDDICOTTE, G.W.
In recommendations of the international
commission on radiological protection: report
of committee II on permissible doses for
international radiation, p. 147
Pergamon Press Ltd., London (1959)
(Zit. n. Parr, R.M., Taylor, D.M., 1964)
33. LEONOV, V.A., KOPYTKOVA, O.G.
(Zit. n. Osadchaia, O.V., 1962)
34. LEONOV, V.A.
(Zit. n. Osadchaia, O.V., 1963)
35. LINDGREN, I., SALMI, H.A.
Cobalt in the human organism. Experiments
on retention of ^{60}Co in patients with normal
and glomerulonephritic kidneys.
Ann. Med. exp. Fenn. 46, 1 (1968)
36. LUDEWIG, R., LOHS, K.
Akute Vergiftungen.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1966)
37. MALJUGA, D.P.
Metody opredelenija mikroelementov. S. 45
Moskau (1950)
(Zit. n. Zavertajlo, V.K., 1965)
38. MATHILA, K.
A roentgenological study of internal defects
in chrome-cobalt implants and partial dentures.
Acta Odont. Scand. 22, 215 (1964)
39. MATTHESIUS (1587)
(Zit. n. Ullmann, F., 1930)

40. MELESKO, K.V.
Soderzhanie kobalta i medi v krovi zdorovykh
i pri anemicheskikh sostojanijach.
Diss. kan. Minsk (1954)
(Zit. n. Idelson, L.I., Zhukovskaia, E.D., 1963)
41. MINOT, G.R., MURPHY, W.P.
J. amer. med. Ass. 87, 470 (1926)
(Zit. n. Schreier, K. 1957)
42. MJAKINNIKOVA, M.V.
Determination of trace element (Co, Cu and Zn)
in patients with scleroma.
Zdravookhr. Beloruss. 9, 43 (1963)
43. MUCHAMEDOVA, I.G.
Cobalt balance in typho-paratyphoid patients.
Med. Zh. Uzbek. 9, 30 (1962)
44. NALIMOVA, L.S.
Content of cobalt in the blood of children
with leukoses.
Zdravookhr. Beloruss. 9, 46 (1963)
45. OSADCHAIA, O.V.
On the problem of cobalt metabolism in women.
Zdravookhr. Beloruss. 8, 48 (1962)
46. OSADCHAIA, O.V.
Cobalt and ovarian function.
Zdravookhr. Beloruss. 9, 35 (1963)
47. OSADCHAIA, O.V.
Cobalt in the uterine mucosa during the
menstrual cycle.
Zdravookhr. Beloruss. 9, 43 (1963)

48. PARR, R.M., TAYLOR, D.M.
The concentrations of cobalt, copper, iron
and zinc in some normal human tissues as
determined by neutron-activation analysis.
Biochem. J. 91, 424 (1964)
49. RICKERS, E.L., BRINK, N.G., KONIUSZY, F.R.,
WOOD, T.R., FOLKERS, K.
Crystalline Vitamin B₁₂.
Science 107, 396 (1948)
50. RIIKAK, E.N.
The balance of cobalt in the body of
children of preschool age.
Vop. Pitan. 20, 19 (1961)
51. RIIKAK, E.N.
Content of cobalt in the most widely distributed
food products in the Dnepropetrovsk
Region.
Vop. Pitan. 21, 85 (1962)
52. RÖMPP, H.
Chemie Lexikon, Bd. 1
Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart (1950)
53. RÖMPP, H.
Chemie Lexikon, Bd. 2
Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart (1966)
54. SAKOVIC-LOMAKO, I.T.
Nickel and cobalt content in organs of newborn
infants diseased during their 1st days of life
in bronchopneumonia.
Zdravookhr. Beloruss. 8, 28 (1962)

55. SCHREIER, K.
Vitamin B₁₂ (Erythootin, Cyanocobalamin).
in: Physiologische Chemie (Lehr- und Hand-
buch), Bd. II / 2 b
Herausgegeben von Flaschenträger, B., Lehnartz, E.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
56. SCHÜRER, Ch. (1940)
(Zit. n. Ullmann, F., 1930)
57. SCHÜTTE, E.
Mineralstoffwechsel.
in: Physiologische Chemie (Lehr- und Hand-
buch), Bd. II / 1 a
Herausgegeben von Flaschenträger, B., Lehnartz, E.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1954)
58. SENDEL, E.B.
Kolorimetrickoe opredelenie sledov
metallov. S. 302
Moskau-Leningrad (1949)
(Zit. n. Taktakishvili, S.D., 1963)
59. SHERMAN, W.C.
Nutrition and health series.
Med. Times 94, 163a (1966)
60. SHUTTLEWORTH, V.S., CAMERON, R.S.,
ALDERMAN, G., DAVIES, H.T.
A case of cobalt deficiency in a child
presenting as "earth eating".
Practitioner 186, 760 (1961)
61. SMITH, E.L., PARKER, L.F.J.
Biochem. J. 43, Proc. VIII (1948)
(Zit. n. Bersin, Th., 1966)

62. SMITH, E.L.
Cobalt.
in: Mineral Metabolism. Volume II. The Elements.
Part B, p. 349 ed. by Comar, C.L., Bronner, F.
Academic Press, New York and London (1962)
63. SMOCKIEWICZOWA, A., MIZGAJSKI, W.
Determination of cobalt in blood.
Bulletin de la Société des Amis des Sciences et
des Lettres de Poznań, 1958, Livr. VIII
(Zit. n. Wysocki, K. und Mitarbeiter, 1960)
64. SNEGIREV, V.F., ALEKSANDROV, A.V.,
FRENKEL und Mitarbeiter
(Zit. n. Osadchaia, O.V., 1963)
65. SÖREMARK, R., LUNDBERG, M.
Gamma-ray spectrometric analysis of the concen-
trations of Cr, Ag, Fe, Co, Rb and Pt in normal
human enamel.
Acta Odont. Scand. 22, 255 (1964)
66. SULIMA, S.Ya.
Effect of gastric resection on the content of
copper, cobalt and iron in the blood.
Klin. Med. (Moskva) 40, 73 (1962)
67. SZUSTOW, W.J.
Modifications of trace elements - copper, cobalt,
nickel, manganese and zinc in the blood in Addi-
son-Biermer and posthemorrhagic anemias.
Pol. Arch. Med. Wewnet. 31, 211 (1961)
68. TAKTAKISHVILI, S.D.
Cobalt and nickel content in some food products
of Georgia.
Vop. Pitan. 22, 73 (1963)

69. TEJADA, K., STRONG, J., Mc GILL, G.
Ark. pat. 9, 22 (1958)
(Zit. n. Volkov, N.F., 1963)
70. TENNENT, D.M., MUSHETT, C.W., KURON, G.W. et al.
Proc. Exp. Biol. Med. 98, 474 (1958)
(Zit. n. Volkov, N.F., 1963)
71. TEVETOGLU, F.
J. Pediat. 49, 46 (1956)
(Zit. n. Shuttleworth, V.S., und Mitarb., 1961)
72. THIERS, R.E., WILLIAMS, J.F., YOE, J.H.
Separation and Determination of Millimicro-
gram Amounts of Cobalt.
Analyt. Chem. 27, 1725 (1955)
73. TIPTON, I.H.
The distribution of trace metals in human body.
in: Metal binding in medicine, ed. by M.J.Seven,
J.B. Lippincott-Company, Philadelphia (1960)
74. ULLMANN, F.
Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd. 6, Kobalt
Urban & Schwarzenberg Verlag, Berlin-Wien (1930)
75. ULLMANN, F.
Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd. 9, Kobalt
Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien (1957)
76. UNDERWOOD, E.J.
Trace elements in human and animal nutrition.
Academic Press INC., New York and London (1956)
77. VOLKOV, N.F.
Cobalt, manganese and zinc content in the blood
of atherosclerosis patients.
Fed.Proc. (Transl. Suppl.) 22, 897 (1963)

78. VOLOSHINOV, B.M.
Content of copper, iron, zinc and cobalt in
the milk of puerperal women.
Vop. Pitan. 23, 81 (1964)
79. WEIDENHAMMER, P.
(Zit. n. Ullmann, F., 1930)
80. WEISBECKER, L.
Kobalt als Spurenelement und Pharmakon.
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1950b)
81. WEISBECKER, L.
Kobalt, Zink, Mangan und einige andere
wichtige Schwermetalle.
in: Hdb. Allg.Pathologie, Bd. IV, 2; der
Stoffwechsel II, S. 63
Herausgegeben von Heilmeyer, L., Weissbecker, L.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
82. WERLE, E., SCHIEVELBEIN, H.
Niere und Harn.
in: Physiologische Chemie (Lehr- und Handbuch)
Bd. II/2 b
Herausgegeben von Flaschenträger, B., Lehnartz, E.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1954)
83. WYSOCKI, K., SMOCZKIEWICZOWA, A.,
MIZGALSKI, W., KABZA, R.
The content of cobalt in the blood of patients
with anemia in chronic rheumatic diseases.
Bull.Soc.Amis Sci. Poznań (Med.) C 10, 17 (1960)
84. WYSOCKI, K., SMOCZKIEWICZOWA, A.,
MIZGALSKI, W., KABZA, R.
Blood cobalt in chronic post-haemorrhagic anemias.
Pol. Tyg. Lek. 15, 1689 (1960)

85. WYSOCKI, K., SMOCKIEWICZOWA, A.,
MIZGAJSKI, W., KABZA, R.
The cobalt content in the blood serum of patients
with malignant anemia, postresection syndromes
and chronic gastritis.
Pol. Arch. Med. Wewnet. 32, 1281 (1962)
86. ZAVERTAJLO, V.K.
Cobalt content of some food products of the
Dnjepropetrovsk Region.
Vop. Pitan. 24, 90 (1965)
87. ZETKIN, M., KÜHTZ, E-H., FICHTEL, K.
Wörterbuch der Medizin
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1964)
88. ZINA, G., BONU, G.
Contact allergy caused by metals and occupa-
tional dermatoses.
Minerva Derm. 38, 279 (1963)
89. ZIZUM, A.I.
Trud. Inst. eksp. Med. Akad. Nauk. Latv.
S.S.R. 14, 185 (1957)
(Zit. n. Parr, R.M., Taylor, D.M., 1964)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und die hierfür jederzeit bereitwilligst gewährte Beratung, Hilfe und Förderung herzlichst zu danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die freundliche Unterstützung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Für die mir in uneigennütziger Weise gewährte, außerordentlich wertvolle Übersetzung und Durchsicht der Texte aus slawischen Sprachen bin ich Herrn Prof. Dr. J. Schütz zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Ferner danke ich Herrn Dr. E. Otto für die Beratung bei mathematisch-physikalischen Problemen.

L e b e n s l a u f

Name : Robine Peters
geboren am : 21. Oktober 1941
in : Erlangen
Staatsangehörigkeit : deutsch
Namen der Eltern : Karl Peters, Kriminalkommissar
gefallen am 10.12.41 in Rußland
Dr.med. Ida Peters geb. Werns-
dörfer, prakt. Ärztin

Schulbildung : 4 Jahre Volksschule in Erlangen,
9 Jahre Oberschule am humanisti-
schen Gymnasium Fridericianum in
Erlangen

Studiengang : Studium der Medizin an der Univer-
sität Erlangen-Nürnberg WS 1960/61
und 1961/62, an der Universität
Marburg SS 1962 bis WS 1962/63,
ab SS 1963 bis SS 1967 an der Uni-
versität Erlangen-Nürnberg

Prüfungen : Abitur am 13. Juli 1960
Vorphysikum am 5. März 1963
Physikum am 10. November 1964
Medizin. Staatsexamen am 7. Mai 1968

Medizinal- : 1. Mai bis 31. Juli 1968
Assistentenzeit Institut für gerichtliche Medizin
und Kriminalistik der Universität
Erlangen-Nürnberg

1. bis 31. August 1968
Allgemeinpraxis Dr. med. H. Grimm,
Neunkirchen a. Br.

1. September bis 31. Dezember 1968
Allgemeinpraxis Dr. med. I. Peters,
Erlangen

1. Januar bis 30. April 1969
Universitäts-Frauenklinik
Erlangen-Nürnberg

1. Mai bis 31. Oktober 1969
Medizin. Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg

Ab 1. November 1969
St. Barbara-Hospital,
Dortmund-Lütgendortmund

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
